

NEURON



www.neuron.be

Evidence-based behandelopties voor therapieresistente bipolaire depressie

Lore Lambrichts, Jürgen De Fruyt, Pascal Sienaert

Symposium Psychiatrie & Neurosciences 2013 Over homoseksualiteit: van gen tot geest

Jean-Emile Vanderheyden

Beoordeling van agressief gedrag bij adolescenten op een For K-afdeling

Elsa Hoffmann, Gaëlle Grajek, Laurent Servais

Neuron ook op
internet



Vol 18 - nr 10 - 2013

15 december 2013 - 15 januari 2014

Maandelijks - Verschijnt niet in februari en juli
Afgiftekantoor Charleroi X - P301156
ISSN 1372-4185

Cymbalta™
duloxetine HCl

strattera®
atomoxetine HCl

ZYPAdhera™
Olanzapine Powder and Solvent for
Prolonged Release Suspension for Injection

Lilly

ens/elb/604-DECEMBER 2013

Generiek
van Aricept®

Onvergetelijk! Donepezil Teva®

Terugbetaald

in **Bf**

Kost uw patiënt zonder
terugbetaling slechts

0.31 € /dag ⁽¹⁾

(1) Op basis van Donepezil Teva® 10 mg x 98 aan 10 mg/dag



TEVA

DONEPEZIL TEVA®

5 mg - 10 mg / 28 - 98 orodispergeerbare tabletten
lichte tot matige ernstige vormen van Alzheimerdementie

Publieksprijzen: **Bf**
5mg - 28 ODT 11,23€
5mg - 98 ODT 30,90€
10mg - 28 ODT 11,23€
10mg - 98 ODT 30,90€

NIEUWE PRIJZEN!

sinds

1^{ere} april 2013

BE/GEN/43/0003 - Teva Pharma - 01/2013

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Donepezil Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten Donepezil Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke orodispergeerbare tablet van 5 mg bevat 5 mg donepezilhydrochloride overeenstemmend met 4,56 mg donepezil. Elke orodispergeerbare tablet van 10 mg bevat 10 mg donepezilhydrochloride overeenstemmend met 9,12 mg donepezil. **Hulpstoffen:** Elke orodispergeerbare tablet van 5 mg bevat 183,82 mg watervrij lactose en 0,14 mg aspartaam. Elke orodispergeerbare tablet van 10 mg bevat 183,82 mg watervrij lactose en 0,14 mg aspartaam. **FARMACEUTISCHE VORM** Orodispergeerbare tablet 5 mg: Witte, platte afgekante, ronde tablet met de inscriptie "L 5" aan de ene kant en vlak aan de andere kant. 10 mg: Gele, platte afgekante, ronde tablet met de inscriptie "L 10" aan de ene kant en vlak aan de andere kant. **KLINISCHE GEGEVENS** **Therapeutische indicaties** Donepezilhydrochloride is aangewezen voor de symptomatische behandeling van de lichte tot matig ernstige vormen van Alzheimer dementie. **Dosering en wijze van toediening** Oraal gebruik. Voor dosissen die niet realiseerbaar/uitvoerbaar zijn met deze sterkte, zijn er andere sterkten van dit geneesmiddel beschikbaar. Volwassenen/Bejaarden: De behandeling wordt gestart in een dosis van 5 mg/dag (toediening eenmaal per dag). De orodispergeerbare tablet moet oraal worden ingenomen, 's avonds, juist voor het slapengaan. Ze moet op de tong gelegd worden tot ze gedispergeerd is, alvorens ze in te slikken met of zonder water, afhankelijk van de voorkeur van de patiënt. De dosis van 5 mg/dag moet gedurende minstens één maand behouden blijven om de eerste klinische reacties op de behandeling te kunnen evalueren en de steady-state concentraties van donepezilhydrochloride te bereiken. Na de klinische evaluatie van de behandeling in een dosis van 5 mg/dag gedurende één maand, kan de dosis verhoogd worden tot 10 mg/dag (toediening eenmaal per dag). De maximale aanbevolen dagdosis is 10 mg. Dosissen hoger dan 10 mg/dag werden niet bestudeerd in klinische studies. De behandeling moet ingesteld en gesuperviseerd worden door een arts die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van Alzheimer dementie. De diagnose moet gesteld worden op basis van de erkende guidelines (bijv. DSM IV, ICD 10). De behandeling met donepezilhydrochloride mag alleen gestart worden als er een verzorger beschikbaar is die de innamen van het geneesmiddel voor de patiënt regelmatig zal opvolgen. De onderhoudsbehandeling kan voortgezet worden zolang als er een therapeutisch voordeel voor de patiënt bestaat. Bijgevolg moet het klinisch voordeel van donepezilhydrochloride regelmatig opnieuw geëvalueerd worden. De stopzetting moet overwogen worden als er niet langer aanwijzingen zijn van een therapeutisch effect. De individuele respons op donepezilhydrochloride kan niet voorspeld worden. Bij stopzetting van de behandeling wordt een geleidelijke vermindering van de gunstige effecten van donepezilhydrochloride waargenomen. **Nier- en leverfunctiestoornissen:** Een gelijkaardig dosisschema kan gevolgd worden bij patiënten met een nierfunctiestoornis, aangezien de klaring van donepezilhydrochloride niet beïnvloed wordt door deze aandoening. Omwille van de mogelijke verhoogde blootstelling bij lichte tot matige leverfunctiestoornis, moet de dosis geleidelijk verhoogd worden in functie van de individuele tolerantie. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Kinderen en adolescenten: Donepezilhydrochloride wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor donepezilhydrochloride, piperidinderivaten, of voor één van de hulpstoffen. **BIJWERKINGEN** De meest frequente bijwerkingen zijn diarree, spierkrampen, vermoeidheid, misselijkheid, braken en insomnia. De bijwerkingen die in meer dan een geïsoleerd geval gemeld werden, worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en volgens frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens). **Infecties en parasitaire aandoeningen** Vaak: verkoudheid. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** Vaak: anorexie. **Psychische stoornissen** Vaak: hallucinaties**, agitatie**, agressief gedrag**. **Zenuwstelselaandoeningen** Vaak: syncope*, duizeligheid, insomnia. Soms: epilepsieaanval*. Zelden: extrapyramidale symptomen. Zeer zelden: Maligne neurolepticasyndroom. **Hartaandoeningen** Soms: bradycardie. Zelden: sino-atriale blok, atrioventriculaire blok. **Maagdarmstelselaandoeningen** Zeer vaak: diarree, misselijkheid. Vaak: braken, abdominale last. Soms: gastro-intestinale bloeding, maagulcera en duodenumulcera. **Lever- en galaandoeningen** Zelden: leverdysfunctie met inbegrip van hepatitis***. **Huid- en onderhuidaandoeningen** Vaak: rash, pruritus. **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen** Vaak: spierkrampen. **Nier- en urinewegaandoeningen** Vaak: urine-incontinentie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** Zeer vaak: hoofdpijn. Vaak: vermoeidheid, pijn. **Onderzoeken** Soms: lichte stijging van de serumconcentratie van musculair creatinekinase. **Letsels, intoxicaties** Vaak: ongeval. * Bij het onderzoek van patiënten met een syncope of epilepsieaanval moet de mogelijkheid van een hartblok of lange sinuspausen in overweging worden genomen. ** Rapporten van hallucinaties, abnormale dromen, nachtmerries, agitatie en agressief gedrag verdwenen bij dosisverlaging of stopzetting van de behandeling. *** In gevallen van onverklaarde leverdysfunctie moet de stopzetting van donepezilhydrochloride overwogen worden. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Teva Pharma Belgium N.V. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** 5 mg: BE362677 10 mg: BE362686 **AFLEVERINGSWIJZE** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 02/2013.

Redacteurs

Jean-Emile Vanderheyden
Alex Van Nieuwenhove
neuron@rmnet.be

Adjunct-redacteur

Pierre-Emmanuel Dumortier

Productie

Laura Marlot

Coördinatie

Ruth Vannieuwenborg

Sales Manager

Catherine Motte
sales@rmnet.be

Publiciteit

Valérie Wets

Medical Director

Dominique-Jean Bouilliez

Verantwoordelijk Uitgever

Dokter V Leclercq

Jaarlijks abonnement

abonnement@rmnet.be

€120

Alle rechten voorbehouden,
inclusief vertalingen, zelfs gedeeltelijk.
Verschijnt eveneens in het Frans.
De verantwoordelijkheid voor
de artikelen in Neuron berust bij
de auteurs. Vanwege de snelle evolutie
van de medische wetenschap, is het aan
te bevelen de diagnostische richtlijnen
te toetsen aan de huidige stand van de
wetenschap.



Copyright
Reflexion Medical Network
Varenslaan 6
1950 Kraainem
02/785.07.20

ZOU DE KOGEL NU ECHT DOOR DE KERK GAAN?

De Belgische Beroepsvereniging van Geneesheren-Specialisten in de Psychiatrie keek reeds geruime tijd uit naar een degelijke wettelijke erkenning van de beroepen van klinisch psycholoog en klinisch pedagoog. Vele partijen ondersteunen nu een recent bekendgemaakt wetsvoorstel. Samen met Nederlandstalige en Franstalige psychologen deden we hierrond grondig voorbereidend werk, wat onder meer tot onderstaande consensus leidde:

"Onder de uitoefening van de klinische psychologie wordt verstaan:

het gewoonlijk verrichten van autonome handelingen, binnen een klinisch psychologisch wetenschappelijk referentiekader, die tot doel hebben het opsporen, het onderzoeken, het stellen van een diagnose van problematisch psychologisch functioneren bij mensen met gezondheidsstoornissen en de preventie, begeleiding of behandeling van dit problematisch psychologisch functioneren. De klinisch psycholoog verricht deze handelingen in een samenwerkingskader met een arts."

De preambule van het voorstel vermeldt dat de voorgestelde definitie ontstond na lange onderhandelingen tussen artsen en psychologen. Bovenstaand uittreksel illustreert een essentieel verschil: de samenwerking met een arts is niet in de wet verankerd.

Een wettelijke regeling omtrent psychotherapie, een specifieke competentie die geen afzonderlijke beroepsgroep doet ontstaan, sluipt als een verstekeling aan boord. Het is zeker een zinvolle aanvulling bij de opleiding van klinisch psychologen en pedagogen die een terechte plaats krijgt binnen het KB nr. 78. Maar...

Het hoofdstuk klinische psychologie omschrijft de uitoefening ervan dermate breed dat ze zich niet onderscheidt van de uitoefening van geneeskunde. Welke competentie bezit een klinisch psycholoog om psychosomatisch lijden te kunnen diagnosticeren of uit te sluiten? Wat te denken over de klinisch psycholoog als diagnosticus van 'ingebeelde ziekten'? Enerzijds is het voor onze leden logisch dat de Raad voor Klinische Psychologie twee geneesheren-psychiaters telt, anderzijds valt het veel moeilijker te verdedigen dat ze slechts als niet-stemgerechtigde observatoren zetelen. Idem dito voor het ontbreken van stemrecht voor de (kinder)psychiaters die zetelen in de Raad voor Klinische Orthopedagogiek.

Onze vereniging zag psychotherapie steeds als erg zinvol bij ernstige psychische problemen vanuit een psychologisch of psychiatrisch kader. Een transparante wetgeving hoort daarbij een wettelijke houvast te bieden. Correcte indicatiestelling en uitvoering vergen echter een degelijke voorkennis van psychopathologie zoals psychiaters en klinisch psychologen die verwerven in hun basisopleiding. De ontwerp teksten getuigen wel van degelijke intenties, maar die zijn vooralsnog onuitvoerbaar, o.a. door het puntensysteem voor voltijds onderwijs.

Enkele persberichten verheugden zich reeds op de terugbetaling van psychotherapie. Mevrouw Onkelinx gaf nogmaals aan dat de nodige budgetten ontbreken. Binnen de artsengroep staan psychiaters klassiek zwak, zeker wat middelen voor wetenschappelijk onderzoek betreft. Ziektecijfers signaleren duidelijk het grote aandeel van psychisch lijden, alsook de enorme economische weerslag hiervan.

Zou het dus ook niet kunnen dat met deze andere disciplines aan onze zijde, de financiering voor fundamenteel onderzoek zullen toenemen, dat budgetverdeling de geestelijke gezondheidszorg zal bevorderen? Een krachtige beroepsvereniging gekoppeld aan voorzichtig optimisme lijkt ons daarom op zijn plaats.

Dr. Marc H.M. Hermans • Kinder- en Jeugdpsychiater

Voorzitter Belgische Beroepsvereniging van Geneesheren-Specialisten in de Psychiatrie
http://www.vbs-gbs.org/verenigingen/v_psych/ (in opbouw)

President Union Européenne de Médecins Spécialistes - Section of Psychiatry www.uempsychiatrie.org

Strattera® is nu ook geregistreerd voor de behandeling van **volwassenen** met **ADHD***

-NIEUWE-
INDICATIE



**'With stable control,
ADHD gets
less attention'**

- Strattera® ** is heden het enige goedgekeurde geneesmiddel voor deze indicatie¹
- Strattera® verbetert de kernsymptomen van ADHD en biedt in vergelijking met placebo stabiliteit gedurende de hele dag en in onderhoudsbehandeling²⁻⁴
- Strattera® kan worden toegediend als een handige, **eenmaal daagse dosering**¹
- Strattera® kan ook worden gebruikt bij patiënten met comorbide sociale angststoornissen en/of problematisch alcoholgebruik¹

* Onder bepaalde voorwaarden zie SPK Ref 1

** Voor info over de RMA en het opvolgen van bloeddruk en hartfrequentie, gelieve te bellen naar 0032-2-548.84.94

Referenties: 1. Strattera® - SmPC Mei 2013 2. Michelson D et al. Biol Psychiatry 2003; 53(2): 112-20. 3. Young JL et al. Clin Neuropharmacol 2011; 34(2): 51-60. 4. Adler LA et al. J Clin Psycho Pharmacol 2009; 29(1): 44-50.

Lilly

VERKORTE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 1. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Strattera 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg of 100 mg harde capsules. 2. **KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke harde capsule bevat atomoxetine hydrochloride equivalent aan 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg of 100 mg atomoxetine. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. 3. **FARMACEUTISCHE VORM** Capsules, hard De capsules Strattera 10 mg: harde capsule, wit opoak, met vermeldingen "Lilly 3227" en "10 mg" in zwarte inkt. De capsules Strattera 18 mg: harde capsule, goudkleurig (capsulehuls) en wit opoak (capsulelichaam), met vermeldingen "Lilly 3238" en "18 mg", in zwarte inkt. De capsules Strattera 25 mg: harde capsule, blauw opoak (capsulehuls) en wit opoak (capsulelichaam), met vermeldingen "Lilly 3228" en "25 mg", in zwarte inkt. De capsules Strattera 40 mg: harde capsule blauw opoak, met vermeldingen "Lilly 3229" en "40 mg", in zwarte inkt. De capsules Strattera 60 mg: harde capsule, blauw opoak (capsulehuls) en goudkleurig (capsulelichaam), met vermeldingen "Lilly 3239" en "60 mg", in zwarte inkt. De capsules Strattera 80 mg: harde capsule, bruin opoak (capsulehuls) en wit opoak (capsulelichaam), met vermeldingen "Lilly 3250" en "80 mg" in zwarte inkt. De capsules Strattera 100 mg: harde capsule, bruin opoak, met vermeldingen "Lilly 3251" en "100 mg" in zwarte inkt. 4. **KLINISCHE GEGEVENS** 4.1 **Therapeutische indicaties** Strattera is aangewezen voor de behandeling van aandachtsdeficiëntie met hyperactiviteit (ADHD : *attention-deficit/hyperactivity disorder*) bij kinderen van 6 jaar en ouder, bij adolescenten en bij volwassenen in het kader van een globale therapeutische aanpak. De behandeling moet ingesteld worden door een specialist in de behandeling van ADHD, zoals een kinderarts, kind/jeugdpsychiater of psychiater. De diagnose moet gesteld zijn volgens de huidige criteria van de DSM of de ICD richtlijnen. Bij volwassenen dient te worden bevestigd dat symptomen van ADHD reeds aanwezig waren in de kindertijd. Bevestiging door derden is wenselijk en er dient niet met Strattera gestart te worden als er geen zeker bewijs is van symptomen van ADHD in de kindertijd. De diagnose kan niet alleen worden gebaseerd op de aanwezigheid van één of meer symptomen van ADHD. Gebaseerd op klinische beoordeling dienen patiënten tenminste matig ernstige ADHD te hebben, waargenomen door minstens matige functionele beperking in 2 of meer situaties (bijvoorbeeld sociaal, academisch en/of beroepsmatig functioneren), die verschillende aspecten van iemands leven beïnvloeden. **Aanvullende informatie voor goed gebruik van het geneesmiddel** : Een globale therapeutische aanpak omvat psychologische, educatieve en sociale maatregelen en heeft tot doel om patiënten te stabiliseren die lijden aan gedragsstoornissen die de volgende chronische symptomen kunnen omvatten : chronische aanamnese van korte aandachtsperiodes, neiging tot verstrooidheid, emotionele labiliteit, impulsiviteit, matige tot ernstige hyperactiviteit, lichte neurologische tekens en abnormaal EEG. De leeropcapaciteiten kunnen al dan niet verstoord zijn. Een medicamenteuze behandeling is niet aangewezen bij alle patiënten die deze stoornissen vertonen en de beslissing om een beroep te doen op

een geneesmiddel moet gebaseerd zijn op een grondige evaluatie van de ernst van de symptomen en de beperking van de patiënt rekening houdend met zijn leeftijd en het aanhoudende karakter van de symptomen. 4.2 **Dosering en wijze van toediening** Oraal gebruik. Strattera kan toegediend worden als een eenmaal daagse dosis die 's ochtends wordt ingenomen tijdens of buiten de maaltijden. Bij patiënten die geen voldoende klinische respons vertonen in termen van tolerantie (bijv. misselijkheid of slaperigheid) of doeltreffendheid als ze een eenmaal daagse dosis Strattera innemen, kan het beter zijn om de behandeling te verdelen over twee equivalente innamen, de ene 's ochtends en de andere in de late namiddag of de vooravond. **Dosering Pediatriche patiënten met een lichaamsgewicht tot 70 kg** : Strattera moet gestart worden met een totale dagdosis van ongeveer 0,5 mg/kg. De startdosis moet gedurende minstens 7 dagen behouden worden alvorens ze te verhogen in functie van de klinische respons en de tolerantie van de patiënt. De aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt ongeveer 1,2 mg/kg/dag (volgens het gewicht van de patiënt en de beschikbare doseringen van atomoxetine). Er werd geen bijkomend voordeel aangetoond voor dosissen hoger dan 1,2 mg/kg/dag. De veiligheid van een eenmalige inname van meer dan 1,8 mg/kg/dag en van totale dagdosissen hoger dan 1,8 mg/kg werd niet systematisch geëvalueerd. In sommige gevallen kan de behandeling op volwassen leeftijd voortgezet worden. **Pediatriche patiënten met een lichaamsgewicht boven 70 kg** : Strattera moet gestart worden met een totale dagdosis van 40 mg. De startdosis moet gedurende minstens 7 dagen behouden worden alvorens ze te verhogen in functie van de klinische respons en de tolerantie van de patiënt. De aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt 80 mg. Er werd geen bijkomend voordeel aangetoond voor dosissen hoger dan 80 mg. De aanbevolen maximale totale dagdosis bedraagt 100 mg. De veiligheid van een eenmalige inname van meer dan 120 mg en van totale dagdosissen hoger dan 150 mg werd niet systematisch geëvalueerd. **Volwassenen** Strattera moet gestart worden met een totale dagdosis van 40 mg. De startdosis moet gedurende minstens 7 dagen behouden worden alvorens ze te verhogen in functie van de klinische respons en de tolerantie van de patiënt. De aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt 80 mg tot 100mg. De aanbevolen maximale totale dagdosis bedraagt 100 mg. De veiligheid van een eenmalige inname van meer dan 120 mg en van totale dagdosissen hoger dan 150 mg werd niet systematisch geëvalueerd. **Aanvullende informatie voor goed gebruik van het geneesmiddel** : **Screening** vóór de behandeling: Vooraleer Strattera voor te schrijven is het noodzakelijk de medische voorgeschiedenis van de patiënt op een passende wijze na te trekken en een baseline evaluatie te doen van zijn of haar cardiovasculaire status, inclusief bloeddruk en hartslag (zie rubrieken 4.3 en 4.4). **Controle tijdens de behandeling**: De cardiovasculaire status dient regelmatig gecontroleerd te worden en bloeddruk en pols dienen geregistreerd te worden na iedere dosisaanpassing en daarna tenminste iedere 6 maanden. Voor pediatriche patiënten wordt het gebruik van een percentielcurve aanbevolen. Voor volwassenen dienen de huidige richtlijnen voor hypertensie gevolgd te

worden (zie rubriek 4.4). **Stoppen van de behandeling** In de studies voor de ontwikkeling van het geneesmiddel werden er geen symptomen aangetoond die suggestief zijn voor ontweningsverschijnselen. In geval van aanzienlijke bijwerkingen kan atomoxetine snel stopgezet worden; in andere gevallen kan atomoxetine geleidelijk verminderd worden over een bepaalde tijdsperiode. Behandeling met Strattera dient niet eindeloos te worden voortgezet. Een herevaluatie van de therapeutische nood moet uitgevoerd worden als de behandeling langer dan één jaar wordt gevolgd, in het bijzonder als de patiënt een stabiele en bevredigende respons heeft bereikt. adolescenten **Speciale patiëntengroepen** *Patiënten met leverinsufficiëntie* : bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse B), moeten de begin- en onderhoudsdosissen tot 50% van de gebruikelijke dosis verminderd worden. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse C), moeten de begin- en onderhoudsdosissen tot 25% van de gebruikelijke dosis verlaagd worden. (zie rubriek 5.2). *Patiënten met nierinsufficiëntie* : de systemische blootstelling aan atomoxetine van patiënten met terminaal nierfalen was hoger dan deze van gezonde personen (stijging met ongeveer 65%), maar er werd geen verschil waargenomen als de blootstelling werd gecorrigeerd voor een dosis in mg/kg. Strattera mag bijgevolg toegediend worden aan ADHD patiënten met terminaal nierfalen of patiënten die minder ernstige nierinsufficiëntie vertonen, door gebruik te maken van het gewone doseringsschema. Atomoxetine kan hypertensie verergeren bij patiënten die lijden aan terminaal nierfalen (zie rubriek 5.2). Ongeveer 7% van de kaukasische bevolking heeft een genotype dat overeenkomt met een niet-functionerend enzym CYP2D6 (trage metaboliseerders van CYP2D6). Patiënten met dit genotype zijn blootgesteld aan veel hogere concentraties atomoxetine dan patiënten met een normaal functionerend enzym. De trage metaboliseerders zijn daarom meer onderhevig aan bijwerkingen (zie rubriek 4.8 en 5.2). Voor patiënten met gekend genotype van trage metaboliseerder kan een lagere startdosis en een tragere titratie in overweging genomen worden. *Ouderen* : het gebruik van atomoxetine bij patiënten boven de 65 jaar is niet systematisch geëvalueerd. *Kinderen jonger dan zes jaar* De veiligheid en werkzaamheid van Strattera is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 6 jaar. Daarom dient Strattera niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.4). **4.3 Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Atomoxetine mag niet gebruikt worden in combinatie met mono-amine-oxidase inhibitoren (MAOI). Atomoxetine mag niet gebruikt worden binnen de twee weken na stopzetting van een behandeling met MAOI. De behandeling met MAOI mag niet ingesteld worden binnen de twee weken na stopzetting van atomoxetine. Atomoxetine mag niet gebruikt worden bij patiënten met nauwehoekglaucoom omdat het gebruik van atomoxetine in klinische studies in verband werd gebracht met een verhoogde incidentie van mydriasis. Atomoxetine mag niet worden voorgeschreven bij patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen (zie rubriek 4.4). Ernstige cardiovasculaire stoornissen zijn onder andere ernstige hypertensie, hartfalen, occlusieve artheriopathie, angina pectoris, hemodynamisch significante aangeboren hartafwijking, cardiomyopathie, myocardinfarct, potentieel levensbedreigende aritmieën en kanaloopathiën (aandoeningen veroorzaakt door disfunctioneren van ionenkanalen). Ernstige cerebrovasculaire stoornissen zijn o.a. cerebrale aneurysma en cerebrovasculaire aanvallen. Atomoxetine dient niet gebruikt te worden bij patiënten met feochromocytoom of een voorgeschiedenis van feochromocytoom (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - Cardiovasculaire gevolgen) **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** **Suïcidaal gedrag** Suïcidale gedragingen (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met atomoxetine. Tijdens de dubbelblinde klinische studies waren suïcidale gedragingen zeldzaam, maar vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met atomoxetine in vergelijking met de groep behandeld met placebo, waarin geen voorval van dit soort was. In dubbelblinde klinische studies bij volwassenen was er geen verschil in frequentie van suïcide gerelateerd gedrag tussen atomoxetine en placebo. Patiënten die voor ADHD behandeld worden, dienen met zorg gecontroleerd te worden op het optreden of verergeren van suïcidaal gedrag. **Plotselinge dood en eerder bestaande hartafwijkingen** Plotselinge dood is gemeld bij patiënten met structurele hartafwijkingen die gebruikelijke doses atomoxetine innamen. Hoewel sommige ernstige structurele hartafwijkingen op zich zorgen voor een verhoogd risico op plotselinge dood, dient atomoxetine bij patiënten van wie bekend is dat ze een ernstige structurele hartafwijking hebben met voorzichtigheid gebruikt te worden en in overleg met een hartspecialist. **Cardiovasculaire effecten** Atomoxetine kan de hartslag en de bloeddruk beïnvloeden. De meeste patiënten die atomoxetine innamen, vertonen een matige versnelling van het hartslag (gemiddeld < 10 slagen/minuut) en/of een stijging van de bloeddruk (gemiddeld < 5 mmHg) (cf. rubriek 4.8). Gecombineerde data uit controleerd en niet-gecontroleerd klinisch onderzoek van ADHD laten echter zien dat ongeveer 8-12% van de kinderen en adolescenten, en 6-10% van de volwassenen meer uitgesproken veranderingen in hartslag (20 slagen per minuut of meer) en bloeddruk (15-20 mm HG of meer) hebben ervaren. Analyse van deze gegevens uit klinisch onderzoek laten zien dat ongeveer 15-26% van de kinderen en adolescenten, en 27-32% van de volwassenen veranderingen ondervonden zoals veranderingen in bloeddruk en hartslag tijdens behandeling met atomoxetine, aanhoudende of progressieve verhogingen hadden. Langdurig aanhoudende veranderingen in de bloeddruk kunnen mogelijk bijdragen aan klinische gevolgen zoals myocard hypertrofie. Tengevolge van deze bevindingen moet van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met atomoxetine een nauwkeurige historisch en lichamelijk onderzoek ondergaan om te beoordelen of ze een hartaandoening hebben. Zij moeten een verdere evaluatie van het hart door een specialist krijgen als de eerste bevindingen een dergelijke historie of aandoening doen vermoeden. Het wordt aanbevolen om de hartslag en bloeddruk te meten en te noteren vóór het begin van de behandeling en, tijdens de behandeling, na iedere dosisaanpassing en daarna tenminste iedere 6 maanden, om mogelijke klinisch belangrijke verhogingen te detecteren. Voor pediatrische patiënten is het gebruik van een percentielcurve aanbevolen. Voor volwassenen dienen de huidige richtlijnen voor hypertensie te worden gevolgd. Atomoxetine mag niet worden gebruikt door patiënten met ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire stoornissen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties – Ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire stoornissen). Atomoxetine moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten, bij wie de onderliggende pathologie kan verslechteren door verhoging van de bloeddruk en de hartslag, zoals patiënten met hypertensie, tachycardie, of een cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte. Patiënten die tijdens de behandeling met atomoxetine symptomen ontwikkelen die wijzen op

Orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/10, <1/10	Soms ≥ 1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Anorexie (verlies van eetlust)		
Psychische stoornissen		Prikkelbaarheid, Stemningswisselingen Slapeloosheid ¹ , Opgewondenheid ¹ , Angst, Depressie en depressieve stemming ¹ en tics ¹	Suïcidaalgerelateerde gebeurtenissen, Agressiviteit, Vijandigheid, Emotionele labiliteit ¹ , Psychoses (inclusief hallucinaties) ¹	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, Slaperigheid ²	Gevoel van duizeligheid	Syncope, Tremor, Migraine, Paresthesie ¹ , Hypoesthesie ¹ , Toevallen ¹	
Oogaandoeningen		Mydriase		
Hartaandoeningen			Palpitaties, Sinusale tachycardie, Verlenging van QT-interval ¹	
Bloedvataandoeningen				fenomenen van Raynaud
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn, Braken, Misselijkheid	Constipatie, Dyspepsie		
Lever- en galaandoeningen			Verhoogd bilirubine in het bloed ¹	Abnormale/ verhoogde leverfunctietesten, Icterus, Hepatitis ¹ Leverbeschadiging, Acuut leverfalen ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen		Dermatitis, Pruritus, Huiduitslag	Hyperhidrose, Allergische reacties	
Nier- en urinewegaandoeningen				Vertraagde urinelozing, Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en Borstaandoeningen				Priapisme, Mannelijke genitale pijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeidheid, Lethargie	Astenie	
Onderzoeken	Verhoogde bloeddruk ⁴ , Verhoogde hartslag ⁴	Gewichtsverlies		

hartaandoeningen, moeten snel een evaluatie van het hart door een specialist ondergaan. Bovendien dient atomoxetine met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met syndroom van lang QT interval, aangeboren of verworven, of met familiale antecedenten van verlenging van QT interval (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Orthostatische hypotensie is eveneens gemeld. Atomoxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor hypotensie of toestanden samengaan met plotselinge veranderingen in hartslag of bloeddruk. **Cerebrovasculaire effecten** Patiënten met bijkomende risicofactoren voor cerebrovasculaire aandoeningen (zoals cardiovasculaire aandoeningen in het verleden, gelijktijdig gebruik van medicijnen die de bloeddruk verhogen) dienen na de start van de behandeling met atomoxetine bij ieder contact beoordeeld te worden op neurologische tekenen en symptomen. **Effecten op de lever** Zeer zelden zijn er spontane meldingen geweest van leverbeschadiging, wat zich manifesteert als verhoogde leverenzymwaarden en een verhoogd bilirubine met icterus. Ook is er zeer zelden ernstige leverbeschadiging, inclusief acuut leverfalen, gemeld. Het gebruik van Strattera moet worden gestaakt bij patiënten met icterus of bij laboratoriumuitslagen die

10 mg	7 capsules	€ 30,97	40 mg	7 capsules	€ 30,97
18 mg	7 capsules	€ 30,97	60 mg	28 capsules	€ 93,30
25 mg	28 capsules	€ 93,30	80 mg	28 capsules	€ 120,90
25 mg	7 capsules	€ 30,97	100MG	28 capsules	€ 120,90
40 mg	28 capsules	€ 93,30			

duiden op leverbeschadiging en Strattera mag niet opnieuw gestart worden. **Psychotische of manische symptomen** Tijdens behandeling opkomende psychotische of manische symptomen, bijvoorbeeld hallucinaties, waandenken, manie of agitatie bij patiënten zonder voorafgaande geschiedenis van psychotische ziekte of manie kunnen door atomoxetine veroorzaakt worden bij gebruikelijke doses. Indien dergelijke symptomen voorkomen, dient rekening gehouden te worden met een mogelijk oorzakelijk verband met atomoxetine en dient het stoppen van de behandeling in overweging te worden genomen. De mogelijkheid dat Strattera zal zorgen voor een verergering van de al aanwezige psychotische of manische symptomen kan niet worden uitgesloten. **Agressief gedrag, vijandigheid of emotionele labiliteit** Een vijandig gedrag (voornamelijk agressie, opstandig gedrag en woede) werd frequenter waargenomen tijdens de klinische studies bij de kinderen, adolescenten en volwassenen die behandeld werden met Strattera dan bij deze die behandeld werden met placebo. Emotionele labiliteit werd in klinische studies vaker waargenomen bij kinderen behandeld met Strattera dan bij deze die behandeld werden met placebo. Patiënten dienen strikt gecontroleerd te worden op het optreden of verergeren van agressief gedrag, vijandigheid of emotionele labiliteit. **Mogelijke allergische reacties** Hoewel ze niet vaak voorkomen, werden er allergische reacties zoals anafylactische reacties, huiduitslag, angioneurotisch oedeem en urticaria gerapporteerd bij patiënten die atomoxetine innamen. **Toevallen** Atomoxetine houdt een risico op toevallen in. Atomoxetine moet voorzichtig geïntroduceerd worden bij patiënten met antecedenten van toevallen. Het onderbreken van de behandeling met atomoxetine moet overwogen worden bij elke patiënt die toevallen ervaart of wanneer de frequentie van de toevallen stijgt waarbij elke andere oorzaak is uitgesloten. **Groei en ontwikkeling** De groei en de ontwikkeling bij kinderen en adolescenten moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling met atomoxetine. In geval van een langdurige behandeling moeten de patiënten opgevolgd worden en een verlaging of stopzetting van de behandeling moet overwogen worden bij kinderen en adolescenten die geen bevredigende groei of gewichtstoename vertonen. De klinische gegevens suggereren geen nefast effect van atomoxetine op de cognitieve functies of de seksuele rijpwording; maar de beschikbare gegevens op lange termijn zijn beperkt. Patiënten die een langdurige behandeling nodig hebben, moeten dus nauwgezet opgevolgd worden. **Ontstaan of verergering van comorbide depressie, angst en tics** In een gecontroleerde studie bij pediatrische patiënten met ADHD en comorbide chronische motorische tics of syndroom van Gilles de la Tourette ervaaarden patiënten met atomoxetine behandeld geen verergering van hun tics vergeleken met patiënten met placebo behandeld. In een gecontroleerde studie bij adolescente patiënten met ADHD en comorbide depressieve stoornis ervaaarden patiënten met atomoxetine behandeld geen verergering van hun depressie vergeleken met patiënten met placebo behandeld. In twee gecontroleerde studies (een bij pediatrische patiënten en een bij volwassen patiënten) bij patiënten met ADHD en comorbide angststoornissen ervaaarden patiënten met atomoxetine behandeld geen verergering van hun angst vergeleken met patiënten met placebo behandeld. Na het op de markt komen zijn er bij patiënten die atomoxetine gebruiken zelden meldingen geweest van angst en depressie of depressieve stemming en zeer zelden meldingen van tics (zie rubriek 4.8). Patiënten behandeld met atomoxetine voor ADHD dienen gecontroleerd te worden op het ontstaan of de verergering van angst symptomen, depressieve stemming en depressie of tics. **Kinderen jonger dan zes jaar** Strattera dient niet te worden gebruikt bij patiënten jonger dan 6 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet is vastgesteld in deze leeftijdsgroep. **Andere therapeutisch gebruik** Strattera is niet aangewezen voor de behandeling van lange depressieve episoden en/of angststoornissen, aangezien de klinische studies die uitgevoerd werden bij volwassenen met deze aandoeningen, maar die geen ADHD hadden geen effect ten opzichte van placebo aantoonde (zie rubriek 5.1). **4.8 Bijwerkingen** **Pediatrische patiënten:** In pediatrische placebo-gecontroleerde onderzoeken zijn hoofdpijn, buikpijn¹ en verminderde eetlust de bijwerkingen die het meest frequent gerapporteerd werden tijdens een behandeling met atomoxetine, respectievelijk bij ongeveer 19%, 18% en 16% van de patiënten, maar ze leidden zelden tot stopzetting van de behandeling (respectievelijk 0,1% van de patiënten voor hoofdpijn, 0,2 % voor buikpijn en 0,0 % voor verminderde eetlust). Buikpijn en verminderde eetlust zijn gewoonlijk voorbijgaand. In sommige gevallen werd er, in associatie met een verminderde eetlust en in het begin van de behandeling, een vertraging in de groei beschreven zowel wat betreft toename in gewicht als in lichaamslengte. Na een initiële vertraging in gewichtstoename en lengtegroei keerden gemiddeld genomen de patiënten behandeld met atomoxetine over een langere termijn terug tot hun oorspronkelijke gewichts- en groeicurve. Misselijkheid, braken en slaperigheid² kan optreden bij ongeveer 10% tot 11% van de patiënten, met name tijdens de eerste behandelingsmaand. Maar deze episoden waren meestal licht tot matig van aard, voorbijgaand en leidden niet tot een groot aantal stopzettingen van de behandeling (stopzettingspercentage ≤ 0,5 %). In placebogecontroleerde studies zowel bij kinderen als bij volwassenen ervaaarden patiënten die atomoxetine gebruikten een toename in de hartslag, in systolische en in diastolische bloeddruk (zie rubriek 4.4). Als gevolg van het effect van atomoxetine op het noradrenerge systeem, werd er orthostatische hypotensie (0,2%) en syncope (0,8%) gerapporteerd bij patiënten die atomoxetine innamen. Atomoxetine moet voorzichtig gebruikt worden in alle situaties die patiënten vatbaar kunnen maken voor hypotensie. De volgende tabel van bijwerkingen is gebaseerd op bijwerkingen en labo-analyses verzameld tijdens klinische studies adolescenten op spontane post-marketing meldingen bij kinderen en adolescenten. **Tabel: bijwerkingen** ¹Waarde van de frequenties: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100-<1/10), soms (≥1/1.000-<1/100), zelden (≥1/10.000-<1/1.000), zeer zelden (<1/10.000).

¹Omvat ook pijn in het bovenste abdomen, maaglast, abdominale last en epigastriumklachten. ²Omvat ook sedatie. ³Omvat niet kunnen inslapen, doorslaapproblemen en vroegtijdig 's ochtends ontwaken. ⁴Bevindingen over hartslag en bloeddruk zijn gebaseerd op gemeten vitale tekenen. * zie rubriek 4.4 ** zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5 **Trage metaboliseerders van CYP2D6 (PM)** De volgende bijwerkingen traden op bij minstens 2% van alle patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren (*poor metabolisers*, PM's) en waren statistisch significant frequenter bij PM's, in vergelijking met patiënten die CYP2D6 snel metaboliseren (*extensive metabolisers*, EM's): verminderde eetlust (24,1% van PM's, 17,0% van EM's) ; slapeloosheid gecombineerd (bevat slapeloosheid, doorslaapproblemen en niet kunnen inslapen, 14,9% van PM's, 9,7% van EM's); depressie gecombineerd (bevat depressie, ernstige depressie, depressieve symptomen, depressieve stemming en dysforie, 6,5% van PM's en 4,1% van EM's), gewichtsafname (7,3% van PM's, 4,4% van EM's), constipatie (6,8% van PM's, 4,3% van EM's); tremor (4,5% van PM's, 0,9% van EM's); sedatie (3,9% van PM's, 2,1% van EM's); schaaftwonden (3,9% van PM's, 1,7% van EM's); enuresis (3,0%

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL INVEGA 3 mg, tabletten met verlengde afgifte, INVEGA 6 mg, tabletten met verlengde afgifte, INVEGA 9 mg, tabletten met verlengde afgifte **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 3 mg, 6 mg of 9 mg paliperidon. **Wiltstof met bekend effect:** Iedere tablet 3 mg bevat 13,2 mg lactose. **FARMACEUTISCHE VORM** Langwerpige, capsulevormige witte tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk 'PAL 3'. Langwerpige, capsulevormige beige tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk 'PAL 6'. Langwerpige, capsulevormige roze tabletten, 11 mm lang en met een diameter van 5 mm, met drie lagen en met de opdruk 'PAL 9'. **Therapeutische indicaties** INVEGA is bestemd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen. INVEGA is bestemd voor de behandeling van psychotische of manische symptomen van schizoaffectieve stoornis bij volwassenen. Effect op depressieve symptomen is niet aangetoond. **Dosering en wijze van toediening** **Schizofrenie** De aanbevolen dosering van INVEGA voor de behandeling van schizofrenie is 6 mg eenmaal daags, 's morgens in te nemen. Een dosistitratie bij aanvang van de behandeling is niet nodig. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij lagere of hogere doseringen binnen het aanbevolen dosisbereik van 3 mg tot 12 mg eenmaal daags. De dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatsvinden na klinische herevaluatie. Indien een dosisverhoging aangewezen is, wordt een toename van 3 mg per dag aanbevolen en deze dient in het algemeen over een interval van meer dan 5 dagen te gebeuren. **Schizoaffectieve stoornis** De aanbevolen dosering van INVEGA voor de behandeling van schizoaffectieve stoornis is 6 mg eenmaal daags, 's morgens in te nemen. Een dosistitratie bij aanvang van de behandeling is niet nodig. Sommige patiënten kunnen gebaat zijn bij hogere doseringen binnen het aanbevolen dosisbereik van 6 mg tot 12 mg eenmaal daags. De dosisaanpassing, indien aangewezen, mag uitsluitend plaatsvinden na klinische herevaluatie. Indien een dosisverhoging aangewezen is, wordt een toename van 3 mg per dag aanbevolen en deze dient in het algemeen over een interval van meer dan 4 dagen te gebeuren. Het behoud van het effect is niet onderzocht. **Overschakelen op andere antipsychotica** Er zijn geen systematisch verzamelde gegevens over specifieke patiënten die van INVEGA overschakelen naar andere antipsychotica. Door de verschillende farmacodynamische en farmacokinetische profielen van de antipsychotica onderling dient de overschakeling naar een ander antipsychoticum, indien medisch noodzakelijk, onder toezicht van een arts te gebeuren. **Oudere** De aanbevolen doseringen voor oudere patiënten met een normale nierfunctie (> 80 ml/min) zijn hetzelfde als voor volwassenen met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, kan aanpassing van de dosis nodig zijn, afhankelijk van hun nierfunctie (zie Nierinsufficiëntie hieronder). INVEGA dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen met dementie met risicofactoren voor een CVA. De veiligheid en werkzaamheid van INVEGA bij patiënten ouder dan 65 jaar met schizoaffectieve stoornis zijn niet onderzocht. **Leverinsufficiëntie** Bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast. Aangezien INVEGA niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is voorzichtigheid bij deze patiënten geboden. **Nierinsufficiëntie** Voor patiënten met een milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 50 tot < 80 ml/min), is de aanbevolen startdosis eenmaal daags 3 mg. Deze dosis kan verhoogd worden tot 6 mg eenmaal daags afhankelijk van de klinische respons en tolerantie. Voor patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 10 tot < 50 ml/min), bedraagt de aanbevolen startdosis van INVEGA 1,5 mg eenmaal daags, deze kan verhoogd worden tot eenmaal daags 3 mg na een klinische herevaluatie. Aangezien INVEGA niet is onderzocht bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 10 ml/min, wordt het gebruik bij deze patiënten niet aangeraden. **Pediatrische patiënten** Schizofrenie en schizoaffectieve stoornissen: er is geen relevante toepassing van INVEGA bij kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van INVEGA bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. **Andere bijzondere groepen** Er wordt geen dosisaanpassing van INVEGA aanbevolen op basis van geslacht, ras of rookgedrag. **Wijze van toediening** INVEGA dient oraal te worden ingenomen. INVEGA dient in zijn geheel te worden doorslikt met een vloeistof, en mag niet worden gekauwd, gebroken of geplet. De werkzame stof bevindt zich binnen een niet-absorbeerbaar omhulsel, dat zo is ontworpen dat de werkzame stof met gereguleerde snelheid wordt afgegeven. Het omhulsel wordt samen met onoplosbare bestanddelen uit het binnenste van de tablet uit het lichaam verwijderd; patiënten hoeven zich geen zorgen te maken als ze in hun ontlasting iets opmerken dat eruit ziet als een tablet. De innamen van INVEGA dient te worden afgestemd op de voedselinname. De patiënt dient instructie te krijgen om INVEGA ofwel altijd op de nuchtere maag te nemen ofwel altijd bij het ontbijt in te nemen, en niet innamen op de nuchtere maag met innamen na voedsel af te wisselen. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, risperidon, of voor één van de hulpstoffen. **Bijwerkingen** Samenstelling van het veiligheidsprofiel De meest gerapporteerde bijwerkingen die in klinische studies werden gemeld, zijn hoofdpijn, insomnie, sedatie/somnolentie, parkinsonisme, acathisie, tachycardie, dystonie, tremor, bovenste luchtweginfectie, angst, duizeligheid, gewicht verhoogd, nausea, agitatie, constipatie, braken, vermoeidheid, depressie, dyspepsie, diarree, droge mond, tandpijn, musculoskeletale pijn, asthenie, hypertensie, rugpijn, elektrocardiogram QT verlengd. De volgende bijwerkingen bleken dosisgerelateerd te zijn: hoofdpijn, sedatie/somnolentie, parkinsonisme, acathisie, tachycardie, dystonie, duizeligheid, tremor, bovenste luchtweginfectie, dyspepsie en musculoskeletale pijn. In de studies naar schizoaffectieve stoornis had in de totale INVEGA-dosisgroep een hoger percentage patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met een antidepressivum of stemmingsstabilisator bijwerkingen dan patiënten die alleen INVEGA kregen. Tabel met bijwerkingen Hieronder worden alle bijwerkingen weergegeven die in klinische studies en tijdens postmarketing ervaring met paliperidon zijn gemeld, waarbij de frequentiecategorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met INVEGA. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan niet met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen voorgesteld in afnemende graad van ernst. **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Vaak: bronchitis, infectie van de bovenste luchtwegen, sinusitis, urineweginfectie, influenza Soms: pneumonie, luchtweginfectie, cystitis, oorinfectie, tonsillitis Zelden: ooginfectie, onychomycose, cellulitis, acrodermatitis **Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen:** Soms: anemie, hematocriet verlaagd Zelden: agranulocytose, neutropenie, witte bloedcellen verlaagd, trombocytopenie, eosinofielentelling verhoogd **Immuunsysteem-aandoeningen:** Zelden: anafylactische reactie, overgevoeligheid **Endocriene aandoeningen:** Zelden: anti-diuretisch hormoonsecretiedeficiëntie, glucose in urine, hyperprolactinemie **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Vaak: gewichtstoename, gestimuleerde eetlust, gewicht verlaagd, verminderde eetlust Soms: diabetes mellitus, hyperglykemie, anorexie, bloedtriglyceriden verhoogd Zelden: waterintoxicatie, diabetische ketoacidose, hypoglykemie, polydipsie, bloedsuikerstoornis Niet bekend: hyperinsulinemie **Psychische stoornissen:** Zelden: insomnie Vaak: manie, agitatie, depressie, angst Soms: slaapproblemen, verwarde toestand, verminderd libido, anorgasmie, zenuwachtigheid, nachtmirrie Zelden: afgestemd affecte **Zenuwstelselaandoeningen:** Zelden: parkinsonisme, acathisie, sedatie/somnolentie, hoofdpijn Vaak: dystonie, duizeligheid, dyskinetische, tremor Soms: convulsie, syncope, psychomotorische hyperactiviteit, orthostatische hypotensie, aandachtsstoornis, dysartrie, dysgeusie, hypo esthesie, paresthesie Zelden: maligne neuroleptica-syndroom, tardieve dyskinesie, cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, niet reagerend op prikkel, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, diabetisch coma evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, titubatie van het hoofd **Oogaandoeningen:** Vaak: gezichtsvermogenzaai Soms: conjunctivitis, droog oog Zelden: glaucoom, oogbewegingsafwijking, oogrollen, fotofobie, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie **Eyenwachtsorgaan- en ooraandoeningen:** Soms: vertigo, tinnitus, oorspin **Hartaandoeningen:** Vaak: geleidelingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, bradycardie, tachycardie Soms: atrioventriculair blok, sinusaritmie, elektrocardiogram abnormal, hartkloppingen Zelden: atriale fibrillatie, posturale orthostatische tachycardiessyndroom **Bloedvataandoeningen:** Vaak: orthostatische hypotensie, hypertensie Soms: hypertensie Zelden: veneuze trombose, longembolie, ischemie, overmatig blozen **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** Vaak: faryngolaryngeale pijn, hoest, neuscongestie Soms: dyspnoe, piepen, bloedneus Zelden: slaapprobleem-syndroom, hyperventilatie, aspiratiepneumonie, luchtwegcongestie, dystonie Niet bekend:

longstuwung **Maagdarmstelselaandoeningen:** Vaak: abdominale pijn, abdominaal ongemak, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn Soms: gezwollen tong, gastro-enteritis, dysagie, flatulentie Zelden: pancreatitis, intestinale obstructie, ileus, fecale incontinentie, fecaloma, cheilitis **Lever- en gaaandoeningen:** Vaak: transaminasen verhoogd Soms: gammaglutamyltransferase verhoogd, leverenzymen verhoogd Zelden: geelzucht **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Vaak: pruritus, rash Soms: urticaria, alopecia, acne Zelden: angio-oedeem, geneesmiddelenallergie, hyperkeratose, eczeem, droge huid, erytheem, huidverkleuring, seborrhis dermatitis, hoofdroos **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie Soms: bloedcreatinine- fosfokinase verhoogd, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, gewrichtszwelling, spierzwakte, nekpijn Zelden: rabdomyolyse, houding afwijkend **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: urine-incontinentie, pollakiurie, urine-retentie, dysurie **Zwangerschap, perinatale periode en puerperium:** Zelden: neonatale ontstekingsyndroom **Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen:** Vaak: amenorroe Soms: erectiestoornissen, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis, galactorroe, seksuele disfunctie, pijn in de borsten, gevoelige borsten Zelden: priapisme, uitstel van menstruatie, gynaecomastie, bloedaandrang in de borsten, borstvergroting c, borstuitvloei, vaginale afscheiding Niet bekend: priapisme **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: pyrexie, asthenie, vermoeidheid Soms: gezichts-oedeem, oedeem, koude rillingen, lichaamstemperatuur verhoogd, gangafwijking, dorst, borstkaspijn, malaise Zelden: hyperthermie, lichaamstemperatuur verlaagd, ongemak op de borst, induratie, geneesmiddelenonttrekingsyndroom **Letels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:** Soms: Vallen, a Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder, b Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder, c Niet waargenomen in klinische studies met INVEGA maar waargenomen in de postmarketing omgeving met paliperidon d In placebogroepcontroleerde pivotal studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,05%, van de met INVEGA behandelde personen, tegenover 0% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,14% bij alle personen behandeld met INVEGA, e Insomnie omvat: initieel insomnie, doorslaapproblemen, convulsie omvat: grand mal convulsie, Oedeem omvat: gegeneraliseerd oedeem, perifere oedeem, puffoedeem. Menstruatiestoornis omvat: onregelmatige menstruatie, oligomenorroe. **Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon** Aangezien paliperidon de actieve metabool is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injectieformuleringen) relevant voor elkaar. Naast de bovengenoemde bijwerkingen werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij het gebruik van producten op basis van risperidon en kan verwacht worden dat ze ook optreden bij INVEGA. **Zenuwstelselaandoeningen:** cerebrovasculaire aandoening **Oogaandoeningen:** floppy iris syndroom (intraoperatief) **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** ratelgeluiden **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen** **Extrapiramidale symptomen (EPS):** In klinische studies naar schizofrenie werd er geen verschil waargenomen tussen placebo en de doseringen van 3 en 6 mg van INVEGA. Bij de twee hogere doseringen van INVEGA (9 en 12 mg) werd een dosisafhankelijkheid voor EPS gezien. In de studies naar schizoaffectieve stoornis werd in alle dosagroepen een hogere EPS-frequentie waargenomen dan placebo zonder een duidelijke dosisrelatie. EPS omvatte een gepoolde analyse van de volgende termen: parkinsonisme (omvat speekselvloed, musculoskeletale stijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradrigiditeit, bradykinesie, hypokinesie, maskergelaat, stramme spieren, akinesie, stijve nek, stijve spieren, parkinsonachtige gang en abnormale glabellareflex, parkinsonachtige rusttremor), acathisie (omvat acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en restlessness-syndroom), dyskinesie (dyskinesie, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie (omvat dystonie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiersamentrekkingen, spiercontracturen, blefarospasme, oculogyratie, tongverlamming, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor. Er moet opgemerkt worden dat een breder spectrum aan symptomen wordt vermeld die niet noodzakelijkerwijs extrapiramidaal van oorsprong zijn. **Gewichtstoename** In klinische studies naar schizofrenie werden de percentages deelnemers vergeleken die ≥ 7% gewichtstoename hadden (het criterium voor gewichtstoename). Hieruit bleek dat de incidentie van gewichtstoename bij de doseringen 3 en 6 mg INVEGA vergelijkbaar was met placebo, en de incidentie van gewichtstoename bij de doseringen 9 mg en 12 mg INVEGA bleek hoger te zijn in vergelijking met placebo. In de klinische studies naar schizoaffectieve stoornis had een hoger percentage patiënten die met INVEGA werden behandeld (5%) een gewichtstoename van ≥ 7% vergeleken met patiënten in de placebogroep (1%). In de studie met twee dosagroepen werd een gewichtstoename van ≥ 7% waargenomen bij 3% van de patiënten in de lage dosisgroep (3-6 mg), 7% van de patiënten in de hoge dosisgroep (9-12 mg) en 1% van de patiënten in de placebogroep. **Hyperprolactinemie** In klinische studies naar schizofrenie werd bij 67% van de patiënten die behandeld werden met INVEGA een toename in serumprolactine waargenomen. Bijwerkingen die mogelijk duiden op een verhoogde prolactinespiegel (bijv. amenorroe, galactorroe, menstruatiestoornissen, gynaecomastie) werden bij 2% van de patiënten gemeld. De maximaal gemiddelde toename van de prolactineconcentratie in het serum werd in het algemeen gezien op de 15de dag van de behandeling, maar bleef op het einde van de studie boven de uitgangswaarde. **Klasse-effecten** QT verlenging, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrilleren, ventrikeltachycardie), plotselinge overleefbare dood, hartstilstand en 'torsade de pointes' kunnen bij gebruik van antipsychotica optreden. Met het gebruik van antipsychotica zijn er gevallen gemeld van veneuze trombo-embolie, waaronder gevallen van longembolie en diep-veneuze trombose – frequentie niet bekend. Paliperidon is de actieve metabool van risperidon. Het veiligheidsprofiel van risperidon kan van toepassing zijn. **Oudere** In een studie bij oudere patiënten met schizofrenie bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van niet-ouderen. INVEGA is niet onderzocht bij ouderen met dementie. In klinische studies met enkele andere atypische antipsychotica zijn verhoogde risico's gemeld op overlijden en cerebrovasculaire accidenten. **Pediatrische patiënten** In een kortdurende studie met paliperidon-tabletten met verlengde afgifte, uitgevoerd bij kinderen van 12-17 jaar oud met schizofrenie, was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat wat bij volwassenen werd gezien. **Aard en inhoud van de verpakking** Flessen: Witte hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) fles met indusieluiting en polypropyleen kindveilige dop. Elke fles bevat 2 zakjes met 1 g droogdroogde silicagel (siliciumdioxide) (zakjes van polyethyleen, goedgekeurd voor toepassing bij voedsel). Verpakkingsgrootten: 30 en 350 tabletten met verlengde afgifte. Blisterverpakkingen: Polyvinylchloride (PVC)-laag bedekt met polychloor-trifluorethyleen (PCTFE)/aluminium doordruklaag. Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 49, 56 en 98 tabletten met verlengde afgifte. Of Witte polyvinylchloride (PVC)-laag bedekt met polychloor-trifluorethyleen (PCTFE)/aluminium doordruklaag. Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 49, 56 en 98 tabletten met verlengde afgifte. Of 'Oriented polyamide(OPA)'-aluminium-polyvinylchloride (PVC)/aluminium doordruklaag. Verpakkingsgrootten: 14, 28, 49, 56 en 98 tabletten met verlengde afgifte. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** 14 tabletten 3 mg: EU/1/07/395/001-005, 28 tabletten 3 mg: EU/1/07/395/021-025, 49 tabletten 3 mg: EU/1/07/395/041-044, 56 tabletten 3 mg: EU/1/07/395/057-058, 98 tabletten 3 mg: EU/1/07/395/065-067, 14 tabletten 6 mg: EU/1/07/395/006-010, 28 tabletten 6 mg: EU/1/07/395/026-030, 49 tabletten 6 mg: EU/1/07/395/045-048, 56 tabletten 6 mg: EU/1/07/395/059-060, 98 tabletten 6 mg: EU/1/07/395/068-070, 14 tabletten 9 mg: EU/1/07/395/011-015, 28 tabletten 9 mg: EU/1/07/395/031-035, 49 tabletten 9 mg: EU/1/07/395/049-052, 56 tabletten 9 mg: EU/1/07/395/061-062, 98 tabletten 9 mg: EU/1/07/395/071-073 **AFLEVERINGSWIJZE** Geneesmiddel op medisch voorschrift **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 26/08/2013 *Meer informatie is beschikbaar op verzoek.*

Krachtig voor de geest. Zacht voor het lichaam.1



INVEGA®
PALIPERIDONE
Prolonged-Release Tablets

¹ Canuso M. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11(15): 2557-2567.

Redactieraad

M Anseau

J Bertrand

P Boon

H Carton

R Cluydts

L Crevits

J Croonenberghs

PP De Deyn

K Demyttenaere

A De Nayer

J De Reuck

M Dierick

M Floris

R Gonsette

B Gribomont

M Kerkhofs

C Lejeune

J Mendlewicz

G Moonen

P Papart

J Peuskens

C Plets

R Poirrier

JP Roussaux

B Sadzot

J Schoenen

P Van den Bergh

D Van West

N Zdanowicz



WOORD VOORAF

3 Zou de kogel nu echt door de kerk gaan?

Marc H.M. Hermans (Belgische Beroepsvereniging van Geneesheren-Specialisten in de Psychiatrie)

ACTUA

8 Evidence-based behandelopties voor therapieresistente bipolaire depressie

Lore Lambrichts (UPC KU Leuven), Jürgen De Fruyt (UPC KU Leuven campus Kortenberg), Pascal Sienaert (Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan Brugge-Oostende AV, dienst Psychiatrie, Brugge)

13 Gezondheidspromotie op het vlak van lichaamsbeweging voedingsgewoonten bij personen met psychiatrische problemen

Nick Verhaeghe [Vakgroep Maatschappelijke Gezondheidskunde, Universiteit Gent; Interuniversity Centre for Health Economics Research (I-CHER)]

18 Symposium Psychiatrie & Neurosciences 2013

Over homoseksualiteit: van gen tot geest

Jean-Emile Vanderheyden

25 De rol van zelfkritisch perfectionisme en vroege negatieve ervaringen bij het chronische vermoeidheidssyndroom

Stefan Kempke (Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO)), Patrick Luyten (KU Leuven), Stephan Claes (KU Leuven), Boudewijn Van Houdenhove (KU Leuven)

31 Het belang van autonome motivatie in het aangaan van een actieve levensstijl bij patiënten met schizofrenie

Davy Vancampfort, Amber De Herdt, Marc De Hert, Pascal Sienaert, Sabine Wyckaert, Michel Probst (UPC KU Leuven, campus Kortenberg)

39 Beoordeling van agressief gedrag bij adolescenten op een For K-afdeling

Elsa Hoffmann, Gaëlle Grajek, Laurent Servais (Centre Hospitalier Jean Titeca, Brussel)

CASE REPORT

48 ADHD bij een volwassen vrouw: middelenafhankelijkheid en genderbias als misleidende factoren in de diagnostiek

Muriel Alexandre (Crisisinterventiecentrum De Sleutel, Gent; Zorgequipe gevangenis Gent; Centrum voor ambulante revalidatie, Oostakker) & An Van Duyse (Crisisinterventiecentrum De Sleutel, Gent; PC Sint-Jan-Baptist, Zelzate)

NIEUWS OVER DEMENTIE

54 Het verborgen gelaat van de ziekte van Alzheimer: de neuro- inflammatoire aspecten

Jean-Emile Vanderheyden, in samenwerking met prof. Jean-Noel Octave (Institut de Neuroscience (IoNS), UCL)

DOSSIER: PEDOPSYCHIATRIE

58 Klinische achtergrond van de perinataliteit en het jonge kind: pathologie van de relatie ouders-baby

Dominique Charlier-Mikolajczak (KU Leuven)

PIJN

62 Biedt PET-scan de mogelijkheid om abarticulaire ontsteking in een neurogeen stadium te visualiseren?

Emilie Hanquinet

PSYCHIATERS OP HET GROTE DOEK

64 Cat People

Pierre Oswald

66 AGENDA

Hoewel therapieresistentie een frequent voorkomend probleem is bij patiënten met bipolaire depressie, is er slechts zeer weinig wetenschappelijke evidentie beschikbaar voor de behandeling van therapieresistente bipolaire depressies. In dit artikel trachten wij een overzicht te geven van de *evidence-based* behandelopties. We voerden een literatuurstudie uit via de Medline-database met als zoektermen *treatment resistant* of *treatment refractory* en *bipolar disorder* of *bipolar depression*. Daar werden nog 43 aparte zoekstrategieën aan toegevoegd, waarbij het ging om zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventies. Dit resulteerde in zeven studies die voldeden aan onze inclusiecriteria. Hierin werden de effecten van modafinil, pramipexole, ketamine, inositol, lamotrigine, risperidone en elektroconvulsietherapie (ECT) onderzocht. De wetenschappelijke evidentie voor de behandeling van therapieresistente bipolaire depressie is echter zeer schaars. Met uitzondering van ECT, zijn de meeste onderzochte opties nog experimenteel. Er is behoefte aan een eenduidige definitie van het begrip therapieresistentie, en aan verder onderzoek in homogene patiëntengroepen.

EVIDENCE-BASED BEHANDELOPTIES VOOR THERAPIERESISTENTE BIPOLAIRE DEPRESSIE

Lore Lambrichts¹, Jürgen De Fruyt²,
Pascal Sienaert¹

1.Universitair Psychiatrisch Centrum –
Katholieke Universiteit Leuven, campus
Kortenberg

(Lore Lambrichts: arts in opleiding tot
psychiater, UPC KUL;

Pascal Sienaert: psychiater-psychotherapeut,
opnamedienst Stemmingsstoornissen en
Dienst ECT, UPC KUL campus Kortenberg)

2.Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan Brugge-
Oostende AV, dienst Psychiatrie, Brugge

Inleiding

De bipolaire stoornis is een frequent voorkomende aandoening, waarbij depressieve episodes overheersen in de klinische presentatie, die bovendien geassocieerd zijn met belangrijke beperkingen in het psychosociaal functioneren (1,2). Desondanks heeft het wetenschappelijk onderzoek zich de voorbije jaren vooral toegespitst op de behandelopties van de manische fase en zijn er slechts een beperkt aantal evidence-based behandelopties beschikbaar voor bipolaire depressies (3,4). Dit is des te meer het geval wanneer het therapieresistente depressie betreft. Mogelijk heeft dit te maken met het ontbreken van een eenduidige definitie van het begrip ‘therapieresistentie’ bij bipolaire depressie, waardoor er vaak erg verschillende definities gehanteerd worden.

In de meeste studies is non-respons op een antidepressivum een onderdeel van de definitie, dit terwijl de doeltreffendheid van antidepressiva bij bipolaire depressies steeds meer in twijfel wordt getrokken. Om deze reden lijkt het ons dan ook weinig zinvol om therapieresistentie te definiëren op basis van het niet aanslaan van een antidepressivum. Een zinvolle definitie van therapieresistentie zou de fase moeten omvatten waarin de kans op respons op een volgende behandelingsstap klein is. Dit geldt zowel voor de unipolaire als voor de bipolaire depressie na 2 behandelingsstappen. Het lijkt aangewezen om in toekomstige studies een duidelijke definitie van therapieresistentie te hanteren, bijvoorbeeld het niet reageren op een adequate trial met monotherapie van een eerstelijnsbehandeling, en op een combinatiebehandeling.

Verder zijn de behandelresultaten bij bipolaire depressie vaak teleurstellend; zo bedraagt de non-respons op een behandeling met quetiapine gedurende 8 weken maar liefst 40% (5). Bovendien is het uitblijven van een respons op een antidepressivum zo frequent dat het een criterium is geworden voor de diagnose van een bipolaire spectrumstoornis (6,7).

Huidige richtlijnen voor de behandeling van bipolaire depressie adviseren het gebruik van quetiapine, lamotrigine of lithium in monotherapie, de combinaties van olanzapine en fluoxetine, lithium en valproaat, of lithium of valproaat met een antidepressivum. Valproaat, de combinatie van quetiapine en een SSRI, lithium of valproaat in combinatie met lamotrigine of het toevoegen van modafinil vormen tweedelijnsbehandelingen. Verschillende andere behandelopties, zoals modafinil, pramipexole, topiramaat en gabapentine, worden in recente richtlijnen geadviseerd als tweede- en derde-lijnsstrategieën, hoewel er geen harde wetenschappelijke evidentie bestaat voor het gebruik ervan (8,9).

Het lijkt aangewezen om in toekomstige studies een duidelijke definitie van therapieresistentie te hanteren, bijvoorbeeld het niet reageren op een adequate trial met monotherapie van een eerstelijnsbehandeling, en op een combinatiebehandeling.

Methodologie

Wij voerden een literatuurstudie uit om de wetenschappelijke evidentie van de verschillende behandelopties voor therapieresistente bipolaire depressie in kaart te brengen. Hiervoor doorzochten we de Medline-database met de zoektermen *treatment resistant* of *treatment refractory* en *bipolar disorder* of *bipolar depression*. Bijkomend werden er nog 43 aparte zoekstrategieën uitgevoerd, waarbij naast verschillende medicamenteuze opties ook niet-farmacolo-

gische behandelingen, zoals diepe hersenstimulatie, lichttherapie, elektroconvulsietherapie (ECT), nervus-vagusstimulatie en transcraniële magnetische stimulatie als zoektermen werden ingevoerd.

We selecteerden hieruit alle gerandomiseerde gecontroleerde trials met een populatiegrootte van 10 patiënten met een bipolaire I- of bipolaire II-depressie, waarbij we het uitblijven van een respons op minimum twee behandelstappen, waarvan ten minste één stemmingsstabilisator, als definitie van therapieresistentie hanteerden.

Resultaten

Op basis van de hierboven vermelde inclusiecriteria, konden slechts zeven studies worden weerhouden (10-16). Hierin werden de effecten van pramipexole, (ar)modafinil, ketamine, inositol, lamotrigine, risperidone en elektroconvulsietherapie onderzocht.

Het effect van de augmentatie van een stemmingsstabilisator met lamotrigine,

inositol en risperidone bleek in de geïnccludeerde onderzoeken teleurstellend, meer specifiek met herstelcijfers van 24%, 17% en 5%.

De effecten van pramipexole, modafinil, ketamine en ECT worden in de volgende paragrafen besproken. Wat echter meteen opvalt, is dat deze strategieën nog experimenteel zijn en volledig andere werkingsmechanismen hebben dan de courante medicamenteuze opties voor bipolaire depressies.

Discussie

Pramipexole

Pramipexole is een presynaptische dopamineagonist met specifieke affiniteit voor D2- en D3-receptoren, die gebruikt wordt voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson en rusteloze benen. De antidepressieve werking van pramipexole wordt vermoedelijk gemedieerd door de versterking van dopaminereceptoren in het mesolimbische systeem, dat een rol speelt in de motorische en anhedonische symptomen van depressie (17).

Uit het onderzoek van Goldberg et al. (10) blijkt dat pramipexole effectief was bij 67% van de patiënten. Naast de gegevens uit de geïnccludeerde studie, werd het antidepressief effect van pramipexole ook aangetoond in gevalbesprekingen en open studies bij bipolaire en therapieresistente depressies (18-20).

Over de langetermijneffecten van pramipexole bij patiënten met een bipolaire stoornis zijn er echter geen gegevens beschikbaar. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson werd een verhoogde incidentie van psychose, insomnie en bewegingsstoornissen vastgesteld bij het langdurig gebruik van dopamineagonisten (21).

Modafinil

Modafinil is een centraal stimulerend middel dat gebruikt wordt bij de behandeling van narcolepsie en ADHD. In een studie van Frye et al. (14) bereikte 44% van de therapieresistente bipolaire depressieve patiënten een respons na 6 weken. Het risico op het uitlokken van (hypo)manie bleek in deze studie niet verhoogd te zijn, net als in andere studies naar het effect van modafinil (14, 22).

Clinici dienen bij het gebruik van stimulantia het gevaar van abususs niet uit het oog te verliezen, net zoals het risico op

interacties met andere geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine-reuptake-inhibitoren (SSRI's), tricyclische antidepressiva (TCA's), monoamineoxidase (MAO-)remmers en carbamazepine. Ook hier ontbreken echter gegevens wat de veiligheid op lange termijn betreft.

Behandelopties die richtlijnen adviseren in geval van therapieresistentie zijn bovendien vaak experimenteel (op ECT na), en bijkomend onderzoek met homogene patiëntengroepen en een consensus omtrent het begrip 'therapieresistentie' zijn dan ook noodzakelijk.

Ketamine

Ketamine is een N-methyl-D-aspartaat (NMDA-)antagonist, die gebruikt wordt als anestheticum, doch echter ook misbruikt wordt als straatdrug. Verschillende studies tonen een krachtig en snel antidepressief effect aan van intraveneus toegediende ketamine (12,13,23,24). In de twee geïnccludeerde studies waarin therapieresistente bipolaire depressieve patiënten werden onderzocht, werden responscijfers van meer dan 70% bereikt. Deze effecten bleken echter van voorbijgaande aard te zijn. Bovendien zijn er tot op heden nog geen studies verschenen waarin herhaald en langduriger gebruik van ketamine onderzocht werd. Bij de toediening van ketamine zou men als belangrijkste neveneffect dissociatieve effecten kunnen verwachten, maar dit bleek in de geïnccludeerde studies evenwel geen belemmering te vormen.

Een belangrijke bijkomende bezorgdheid bij het gebruik van ketamine, is

het gevaar voor misbruik, zeker gezien de reële kans op comorbiditeit met middelenmisbruik bij patiënten met een bipolaire stoornis.

Elektroconvulsietherapie (ECT)

ECT is een goed onderzochte procedure, waarvan de risico's en voordelen bekend zijn. De studies die werden geïnccludeerd, rapporteerden respons- en remissiecijfers hoger dan respectievelijk 80% en 60%. Cognitieve neveneffecten kunnen optreden, maar zijn meestal van voorbijgaande aard.

Bovendien heeft ECT ook een anti-manische werking en kan het ook gebruikt worden als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een bipolaire stoornis (25). ECT dient dan ook overwogen te worden bij patiënten met een ernstige depressieve stoornis die niet beantwoordt aan de toegepaste medicamenteuze behandeling, ongeacht de primaire diagnose.

Klinische bedenkingen

Een van de belangrijkste bevindingen van dit artikel is het gebrek aan gerandomiseerd onderzoek voor de behandeling van bipolaire depressie die resistent is aan ten minste twee behandelingsstappen. Dit gebrek aan wetenschappelijke evidentie vormt een schril contrast met de hoge prevalentie van therapieresistentie bij bipolaire depressie.

Behandelopties die richtlijnen adviseren in geval van therapieresistentie zijn bovendien vaak experimenteel (op ECT na), en bijkomend onderzoek met homogene patiëntengroepen en een consensus omtrent het begrip 'therapieresistentie' zijn dan ook noodzakelijk.

Wij wensen echter op basis van onze literatuurstudie toch enkele suggesties te formuleren voor de klinische praktijk:

- Gezien de groeiende evidentie

voor het vermijden van antidepressiva in de behandeling van bipolaire depressie (omwille van gebrek aan werkzaamheid en stemmingsdestabilisatie), dienen klinici te worden aangemoedigd om medicamenteuze opties zoals pramipexole en modafinil te incorporeren in hun klinische praktijk.

- ECT dient vroeger in het behandelingsverloop overwogen te worden, de doeltreffendheid en veiligheid ervan is immers bewezen.
- Ketamine kan gebruikt worden om het antidepressieve effect van andere behandelingen, zoals ECT, te versnellen bij ernstig zieke patiënten. In verschillende studies werd ketamine immers met goede resultaten toegepast als inductiemiddel bij ECT (26-29). Bovendien heeft ketamine mogelijk ook een gunstig effect op de cognitieve bijwerkingen van ECT (30).
- Vermits het antidepressief effect van de dopamineagonist pramipexole vermoedelijk verband houdt met zijn effect op de motorische symptomen, geniet pramipexole mogelijk de voorkeur bij depressieve patiënten met psychomotorische retardatie.

Conclusie

Ondanks dat therapieresistentie bij bipolaire depressie een frequent voorkomend fenomeen is, is er slechts zeer weinig wetenschappelijke evidentie beschikbaar.

ECT is een doeltreffende en veilige interventie en dient als een belangrijke optie te worden beschouwd bij therapieresistente bipolaire depressies. Verschillende medicamenteuze opties (zoals pramipexole en modafinil) lijken veelbelovend als augmentatiestrategie, anderen zouden kunnen worden gehanteerd om de antidepressieve werking van andere behandelingen te versnellen, zoals het

gebruik van ketamine als inductiemiddel voor ECT.

Ten slotte kunnen we stellen dat er een grote noodzaak is tot bijkomend onderzoek met homogene patiëntengroepen, waarbij eveneens een betere conceptualisatie van het begrip therapieresistentie belangrijk is.

Dit artikel is een bewerking van het artikel van Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De Fruyt J. Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review. Bipolar Disord. 2013;15(1): 61-9.

Referenties

1. De Fruyt J, Demyttenaere K. Bipolar (spectrum) disorder and mood stabilization: standing at the crossroads? Psychother Psychosom 2007;76(2):77-88.

2. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002;59(6):530-7.

3. Hirschfeld RM, Vornik LA. Recognition and diagnosis of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2004; 65(Suppl 15): 5-9.

4. Bauer M, Ritter P, Grunze H, et al. Treatment options for acute depression in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2012;14(Suppl 2):37-50.

5. De Fruyt J, Deschepper E, Audenaert K, et al. Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol 2012; 26(5):603-17.

6. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum

and the antidepressant view of the World. J Psychiatr Pract 2001;7(5):287-97.

7. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. Can J Psychiatry 2002;47(2):125-34.

8. Nivoli AMA, Colom F, Muru A, et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. J Affect Disord 2011;129:14-26.

9. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. Bipolar Disord 2009;11(3):225-55.

10. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. Am J Psychiatry 2004;161:564-6.

11. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. Am J Psychiatry 2006;163:210-6.

12. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. Arch Gen Psychiatry 2010;67(8):793-802.

13. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. Biol Psychiatry 2012;71(11):939-46.

14. Frye MA, Grunze H, Suppes T, et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 2007;164:1242-9.

15. Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. Bipolar Disord 2009;11:418-29.

16. Bailine S, Fink M, Knapp R, et al. Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. Acta Psychiatr Scand 2010;121:431-6.

17. Zarate CA, Payne JL, Singh J, et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of

concept study. Biol psychiatry 2004;56:54-60.

18. Goldberg JF, Frye MA, Dunn RT. Pramipexole in refractory bipolar depression (letter). Am J Psychiatry 1999;156:798.

19. Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, et al. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. Ann Clin Psychiatry 2000;12:137-40.

20. Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, et al. Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. Bipolar Disord 2002;4:307-14.

21. Hubble JP. Long-term studies of dopamine agonists. Neurology 2002;58(4 Suppl 1):S42-50.

22. Fernandes PP and Petty F. Modafinil for remitted bipolar depression with hypersomnia. Ann Pharmacother 2003;37:1807-9.

23. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry 2000;47(4):351-4.

24. Zarate CA, Sing JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry 2006;63(8):856-64.

25. Sienaert P, Peuskens J. Electroconvulsive therapy: an effective therapy of medication-resistant bipolar depression. Bipolar Disord 2006;8(3):304-6.

26. Kranaster L, Kammerer-Ciernoch J, Hoyer C, Sartorius A. Clinically favorable effects of ketamine as anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011 Mar 13 (Epub ahead of print).

27. Loo C, Simpson B, MacPherson R. Augmentation strategies in electroconvulsive therapy. J ECT 2010;26(3):202-7.

28. Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, et al. Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia. J ECT 2010;26(3):223-7.

29. Wang X, Chen Y, Zhou X, et al. Effects of propofol and ketamine as combined anesthesia for electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. J ECT 2012;28(2):128-32.

30. Gregory-Roberts EM, Naismith SL, Cullen KM, Hickie IB. Electroconvulsive therapy-induced persistent retrograde amnesia: could it be minimised by ketamine or other pharmacological approaches? J Affect Disord 2010;126:39-45.

vervolg van pagina's 4-5

van PM's, 1,2% van EM's); conjunctivitis (2,5% van PM's, 1,2% van EM's); syncope (2,5% van PM's, 0,7% van EM's); vroegtijdig 's ochtends ontwaken (2,3% van PM's, 0,8% van EM's); mydriasis (2,0% van PM's, 0,6% van EM's). De volgende bijwerking voldeed niet aan de hoger vermelde criteria, maar is opmerkelijk: gegeneraliseerde angststoornis (0,8% van PM's, 0,1% van EM's). In de studies die tot 10 weken duurden, was het gewichtsverlies bovendien meer uitgesproken bij de PM patiënten (gemiddeld 0,6 kg bij de EM patiënten en 1,1 kg bij de PM patiënten). **Volwassenen:** In klinische studies bij volwassenen hadden gedurende behandeling met atomoxetine de volgende systeem/orgaanklassen de hoogste frequentie in bijwerkingen: maagdarmsstelsel- en zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen (≥ 5%) waren verminderde eetlust (14,9%), slapeloosheid (11,3%), hoofdpijn (16,3%), droge mond (18,4%) en misselijkheid (26,7%). De meerderheid van deze bijwerkingen waren licht of matig ernstig en de bijwerkingen die het vaakst als ernstig zijn gemeld, waren misselijkheid, slapeloosheid, vermoeidheid en hoofdpijn. Urineretentie of vertraagde mictie bij volwassenen moeten beschouwd worden als fenomenen die potentieel verband houden met atomoxetine. De volgende tabel van bijwerkingen is gebaseerd op bijwerkingen en labo-analyses verzameld tijdens klinische studies en op spontane post-marketing meldingen bij adolescentenvolwassenen. **Tabel bijwerkingen** Waarde van de frequenties: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, <1/10), soms (≥ 1/1.000, <1/100), zelden (≥ 1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000).

Orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, <1/10	Soms ≥ 1/1.000, <1/100	Zelden ≥ 1/10.000, <1/1.000
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust			
Psychische stoornissen	Slapeloosheid ²	Agitatie*, Vermindering van libido, Slaapstoornissen, Depressie en depressieve stemming*, Angst	Suïcidaal gerelateerde gebeurtenissen*, Aggressiviteit, Vijandigheid en emotionele labiliteit*, Rusteloosheid, Tics*	Psychose (inclusief hallucinaties)*.
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Gevoel van duizeligheid, Dysgeusie, Paresthesie, Slaperigheid (inclusief sedatie), Tremor	Syncope, Migraine, Hypoesthesie*	Toevallen**
Hartaandoeningen		Palpatities, Tachycardie	Verlenging van QT interval**	
Bloedvataandoeningen		Blozen, Warmteopwellingen	Koude extremiteiten	Raynaud's fenomeen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond, Misselijkheid	Buikpijn ¹ , Constipatie, Dyspepsie, Flatulentie, Braken.		
Lever- en galaandoeningen				Abnormale/verhoogde leverfunctietesten, Icterus, Hepatitis, Leverbeschadiging, Acut leverfalen, Verhoogd bilirubine in het bloed *
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Dermatitis, Hyperhidrose, Huiduitslag.	Allergische reacties ⁴ , Pruritus, Urticaria.	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen			Spierspasmen.	
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie, Pollakisurie, Vertraagde urinelozing, Urineretentie	Aandrang tot urineren	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Dysmenorroe, Ejaculatiestoornissen, Erectiele disfunctie, Prostatitis, Mannelijke genitale pijn	Ejaculatiefalen, Onregelmatige menstruatie, Abnormaal orgasme.	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Astenie, Vermoeidheid, Lethargie, Koude rillingen, Zich zenuwachtig voelen, Geïrriteerdheid, Dorst.	Zich koud voelen.	
Onderzoeken	Verhoogde bloeddruk ³ , Verhoogde hartslag ³	Gewichtsverlies		

¹Omvat ook pijn in het bovenste abdomen, maaglast, abdominale last en epigastriumklachten. ²Omvat ook niet kunnen inslapen, doorslaapproblemen en vroegtijdig 's ochtends ontwaken. ³Bevindingen over hartslag en bloeddruk zijn gebaseerd op gemeten vitale tekenen. ⁴Inclusief anafylactische reacties en angioneurotisch oedeem. * zie rubriek 4.4 ** zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5 **CYP2D6 traag metaboliseerders (PM)** De volgende bijwerkingen deden zich voor bij ten minste 2% van alle patiënten die CYP2D6 traag metaboliseren ('poor metabolisers', PM's) en waren statistisch significant frequenter bij PM's in vergelijking met patiënten die CYP2D6 snel metaboliseren ('extensive metabolisers', EM's): wazig zien (3,9% van PM's, 1,3% van EM's), droge mond (34,5% van PM's, 17,4% van EM's), constipatie (11,3% van PM's, 6,7% van EM's), zich zenuwachtig voelen (4,9% van PM's, 1,9% van EM's), verminderde eetlust (23,2% van PM's, 14,7% van EM's), leiomyoom (2,3% van PM's, 0,1% van EM's), tremor (5,4% van PM's, 1,2% van EM's), slapeloosheid (19,2% van PM's, 11,3% van EM's), slaapproblemen (6,9% van PM's, 3,4% van

EM's), middernacht slapeloosheid (5,4% van PM's, 2,7% van EM's), vroeg wakker worden (3% van PM's, 0,9% van EM's), urineretentie (5,9% van PM's, 1,2% van EM's), erectiestoornis (20,9% van PM's, 8,9% van EM's), ejaculatiestoornis (6,1% van PM's, 2,2% van EM's), hyperhidrose (14,8% van PM's, 6,8% van EM's), perifere koudeheid (3% van PM's, 0,5% van EM's). **Melding van vermoedelijke bijwerkingen** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein 40/40, B-1060 Brussel (www.fagg.be of adversedrugreactions@fagg-afmps.be), of via de "Direction de la Santé", Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L- 2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs) Dimeticon Capsule: Natriumlaurylsulfaat Gelatine Kleurstoffen van de capsulehuls: 10 mg: titaandioxide E 171 18 mg: geel ijzeroxide E172 25 mg, 40 mg en 60 mg: FD&C Blue 2 (Indigokarmijn) E132 en titaandioxide E 171 80 mg en 100 mg : geel ijzeroxide E172, rood ijzeroxide E172 en titaandioxide E171 Kleurstoffen van het capsulelichaam: 60 mg: geel ijzeroxide E172 10 mg, 18 mg, 25 mg en 80 mg : titaandioxide E 171 40 mg : FD&C Blue 2 (Indigokarmijn) E132 en titaandioxide E 171 100 mg : geel ijzeroxide E172, rood ijzeroxide E172 en

titaandioxide E171 Eetbare zwarte inkt SW-9008 of eetbare zwarte inkt SW-9010 (bevat : gomlak en zwart ijzeroxide (E172) **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** VILLY Benelux N.V. Markiesstraat 1 1000 Brussel België **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING** EOR Het is in de handel brengen Strattera 10 mg harde capsules: BE281766 Strattera 18 mg harde capsules: BE281775 Strattera 25 mg harde capsules: BE281784 Strattera 40 mg harde capsules: BE281793 Strattera 60 mg harde capsules: BE281802 Strattera 80 mg harde capsules: BE323985 Strattera 100 mg harde capsules: BE323994 **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING** Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/03/2006. Datum van laatste hernieuwing: 01/02/2010 **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 05/2013 Goedkeuringsdatum: 07/2013 **AFLEVERINGSWIJZE** Geneesmiddel dat aan geneeskundig voorschrift is gebonden.

Arlevertan®

cinnarizine 20mg/dimenhydrinaat 40mg tabletten

De binaire behandeling van vertigo

PP: €12,34

Verpakking
20 tabletten



Haal voordeel uit de synergie!

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Arlevertan® 20mg/40mg tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke tablet bevat 20mg cinnarizine en 40mg dimenhydrinaat. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **FARMACEUTISCHE VORM:** Tablet. Ronde, biconvexe witte tabletten met aan één kant de opdruk 'A'. **KLINISCHE GEGEVENS:** Therapeutische indicaties: Behandeling van vertigosymptomen met verschillende oorzaken. Dosering en wijze van toediening: *Volwassenen:* drie maal daags 1 tablet, na de maaltijd met wat vloeistof in zijn geheel in te nemen (niet op kauwen). *Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:* Arlevertan® wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van Arlevertan® in deze leeftijdsgroep. *Ouderen:* dezelfde dosering als bij volwassenen. *Nierfunctiestoornis:* Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis is bij het gebruik van Arlevertan® voorzichtigheid geboden. Arlevertan® mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring ≤ 25 ml/min (ernstige nierfunctiestoornis). *Leverfunctiestoornis:* Er is geen onderzoek beschikbaar bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Arlevertan® mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Over het algemeen mag de behandelduur niet langer zijn dan vier weken. De arts beslist of een langere behandeling noodzakelijk is. Contra-indicaties: Difenhydramine wordt volledig via de nieren uitgescheiden, en patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis werden uitgesloten van het klinische ontwikkelingsprogramma. Arlevertan® mag niet worden gebruikt door patiënten met een creatinineklaring ≤ 25 ml/min (ernstige nierfunctiestoornis). Omdat beide werkzame bestanddelen van Arlevertan® uitgebreid worden gemetaboliseerd via levercytochroom P450-enzymen de plasmaconcentraties van het ongewijzigde geneesmiddel en hun halfwaardetijd toenemen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Dit is aangetoond voor difenhydramine bij patiënten met cirrose. Arlevertan® mag daarom niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Arlevertan® is gecontraïndiceerd bij patiënten waarvan bekend is dat ze overgevoelig zijn voor de werkzame bestanddelen, voor difenhydramine of voor andere antihistaminica met een vergelijkbare structuur of voor een van de hulpstoffen. Arlevertan® mag niet worden gebruikt bij patiënten met kamerhoekblok-glaucoom, convulsies, verdenking op verhoogde intracranieële druk, alcoholmisbruik of urineretentie door aandoeningen van prostaat en urethra. Bijwerkingen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: Zeer vaak ($>1/10$); vaak ($>1/100$, $<1/10$); soms ($>1/1000$, $<1/100$); zelden ($>1/10000$, $<1/1000$); zeer zelden ($<1/10000$), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen. De meest frequent voorkomende bijwerkingen zijn: somnolentie (inclusief slaperigheid, vermoeidheid, afmatting, versuftheid), wat in klinisch onderzoek bij ongeveer 8% van de patiënten voorkwam, en een droge mond, wat in klinisch onderzoek bij ongeveer 5% van de patiënten voorkwam. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht van aard en verdwijnen binnen een paar dagen, zelfs als de behandeling wordt voortgezet. De frequentie van de bijwerkingen, die in klinisch onderzoek en na spontane meldingen in verband staan met het gebruik van Arlevertan®, vindt u hierna. *Bloed- en lymfestelselaandoeningen:* Zeer zelden: leukopenie, trombopenie, aplastische anemie. *Immuunsysteemaandoeningen:* Zelden: overgevoelighedsreacties (bv. huidreacties). *Zenuwstelselaandoeningen:* Vaak: slaperigheid, hoofdpijn. Soms: paresthesie, amnesie, tinnitus, tremor, nervositeit, convulsies. *Oogaandoeningen:* Zelden: visusstoornissen. *Maagdarmstelselaandoeningen:* Vaak: droge mond, buikpijn. Soms: dyspepsie, misselijkheid, diarree. *Huid- en onderhuidaandoeningen:* Soms: transpiratie, uitslag. Zelden: fotosensibiliteit. *Nier- en urinewegaandoeningen:* Zelden: hesitatie. Bovendien worden de volgende bijwerkingen in verband gebracht met het gebruik van dimenhydrinaat en cinnarizine: *Dimenhydrinaat:* paradoxale prikkelbaarheid (met name bij kinderen), verslechtering van bestaande kamerhoekblokglaucoom, reversibele agranulocytose. *Cinnarizine:* obstipatie, gewichtstoename, benauwd gevoel op de borst, cholestatische geelzucht, extrapiramidale symptomen, lupusachtige huidreacties, lichen planus. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG. Liebigstrasse 1-2. D-65439 Flörsheim am Main. Duitsland. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** BE316872. **ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING:** Op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 10/2010. **Datum van goedkeuring:** januari 2011.

Obesitas is de afgelopen jaren tot een wereldwijd probleem geëvolueerd. In België heeft ongeveer 50% van de bevolking te kampen met overgewicht. Uit verschillende studies blijkt dat de prevalentie van obesitas nog hoger is bij personen met een psychiatrische problematiek dan bij de algemene bevolking. Dit draagt bij tot de hoge prevalentie van hart- en vaatandoeningen en diabetes mellitus in deze populatie. Het verhoogde cardiovasculaire risico is, naast suïcide, een belangrijke oorzaak van de kortere levensverwachting bij deze patiënten. Belangrijke risicofactoren voor obesitas zijn enerzijds gewichtstoename als nevenwerking van de tweede generatie antipsychotica en anderzijds een ongezonde levensstijl op het vlak van lichaamsbeweging en voedingsgewoonten. Aandacht voor deze levensstijlaspecten in de behandeling en begeleiding van personen met psychiatrische problemen lijkt dan ook aangewezen. Er zijn echter verschillende factoren die de integratie van gezondheidspromotie in de zorg voor deze patiënten bemoeilijken. In een doctoraatsonderzoek naar de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van gezondheidspromotie op het vlak van lichaamsbeweging en voedingsgewoonten, dat werd uitgevoerd bij psychiatrische patiënten die in initiatieven voor beschut wonen verblijven, bleken de resultaten vrij positief. Verder onderzoek is evenwel noodzakelijk.

GEZONDHEIDSPROMOTIE OP HET VLAK VAN LICHAAMSBEWEGING EN VOEDINGSGEWOONTEN BIJ PERSONEN MET PSYCHIATRISCHE PROBLEMEN

Nick Verhaeghe
Vakgroep Maatschappelijke
Gezondheidskunde, Universiteit Gent;
Interuniversity Centre for Health Economics
Research (I-CHER)

Inleiding

Overgewicht (*Body Mass Index* 25-29.9kg/m²) en obesitas (*Body Mass Index* ≥ 30kg/m²) zijn in de jongste decennia uitgegroeid tot een wereldwijd probleem (1;2). Uit cijfers van de Wereldgezondheidsorganisatie blijkt dat de prevalentie van obesitas in Europa in het laatste decennium van de vorige eeuw met 10 tot 40% is gestegen (3). In België is bijna 1 op 2 inwoners te zwaar: 33% heeft te kampen met overgewicht, terwijl 14% als obees kan worden beschouwd (4). Overmatige gewichtstoename is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van verschillende somatische aandoeningen zoals coronaire hartaandoeningen, beroerte, diabetes mellitus en bepaalde vormen van kanker (5). Obesitas leidt ook tot een daling van de levenskwaliteit en heeft belangrijke implicaties op de kosten voor gezondheidszorg (6;7).

Overgewicht en obesitas bij personen met een psychiatrische problematiek

De resultaten van verschillende studies tonen aan dat de prevalentie van overgewicht en obesitas bij personen met een psychiatrische problematiek zoals schizofrenie, bipolaire stoornis, depressieve stoornis of angststoornissen nog hoger is dan bij de algemene bevolking (8-10). Belangrijke determinanten van de problematiek van overmatige gewichtstoename bij deze populatie zijn enerzijds het gebruik van de tweede generatie antipsychotica zoals olanzapine, risperidone en clozapine (11;12), en anderzijds een ongezonde levensstijl op het vlak van lichaamsbeweging en voedings-

gewoonten. Psychiatrische patiënten doen 25 tot 50% minder aan lichaamsbeweging dan de algemene bevolking (13) en uit onderzoek bij schizofrenie patiënten blijkt dat ze ook meer sedentair gedrag vertonen dan de algemene bevolking (14). Naast minder lichaamsbeweging hebben deze patiënten ook ongezondere voedingsgewoonten. Uit een studie ondernomen in Duitsland bij 194 schizofrenie patiënten bleek dat significant minder patiënten ontbijt nemen, minder vers fruit en verse groenten consumeren en meer kant-en-klaarmaaltijden nuttigen dan de algemene bevolking (15). Personen met een psychiatrische aandoening consumeren gemiddeld ook meer vetten en suiker (16).

De combinatie van deze en andere risicofactoren zoals roken resulteert in het feit dat personen met een psychiatrische problematiek een verhoogd risico lopen op de ontwikkeling van hart-en vaat-aandoeningen en diabetes mellitus (17;18). Naast een ongunstige lichamelijke gezondheidstoestand heeft deze populatie ook een aanzienlijk lagere levensverwachting. De gemiddelde levensverwachting is 10 tot 20 jaar minder lang dan die van de algemene bevolking (19). Naast suïcide vormen hart- en vaat-aandoeningen een belangrijke oorzaak van deze premature mortaliteit (20).

Gezondheidspromotie bij psychiatrische patiënten

Zoals reeds aangehaald vormt een ongezonde levensstijl op het vlak van lichaamsbeweging en voedingsgewoonten een belangrijke oorzaak van de problematiek van overgewicht en obesitas bij psychiatrische patiënten. Integratie van gezondheidspromotie in de behandeling en begeleiding van deze problemen, lijkt dan ook aangewezen. Uit voornamelijk kwalitatief onderzoek komen echter verschillende factoren naar voren die de implementatie van gezondheidspromo-

tie in de behandeling bemoeilijken. Uit interviews met patiënten bleek dat de psychiatrische problematiek en het gebruik van psychofarmaca aanleiding geven tot een gebrek aan energie en motivatie. Dat resulteert op zijn beurt in een gebrek aan aandacht voor aspecten die te maken hebben met een gezonde levensstijl. Andere belangrijke hinderpalen zijn financiële beperkingen, een stigmatiserende houding vanuit de samenleving en een gebrek aan ondersteuning (21;22). Psychiatrisch verpleegkundigen geven dan weer enkele andere belangrijke struikelblokken aan voor de integratie van levensstijladvies in de dagelijkse behandeling en begeleiding, waaronder het gebrek aan tijd door de hoge werkdruk, onvoldoende training en kennis inzake gezondheidspromotie en een gebrek aan motivatie bij patiënten (23).

Naast een ongunstige lichamelijke gezondheidstoestand heeft deze populatie ook een aanzienlijk lagere levensverwachting. De gemiddelde levensverwachting is 10 tot 20 jaar minder lang dan die van de algemene bevolking. Naast suïcide vormen hart- en vaat-aandoeningen een belangrijke oorzaak van deze premature mortaliteit.

Studies bij de algemene bevolking toonden reeds aan dat interventies op lichaamsbeweging en voedingsgewoonten leiden tot een daling van belangrijke risicofactoren (o.a. abdominale obesitas, hypertensie) voor het ontstaan van hart- en vaat-aandoeningen en diabetes (24;25). Onderzoek naar de effectiviteit van gezondheidspromotie op het vlak van lichaamsbeweging en voedingsgewoonten bij psychiatrische patiënten kent nog maar een vrij recente geschiedenis. De resultaten van twee literatuurreviews toonden aan dat dergelijke onderzoeken vaak gekenmerkt zijn door methodologische beperkingen zoals kleine studiepogingen, korte interventieperiodes en een gebrek aan langetermijnfollow-up (26;27).

Naast het verwerven van *evidence-based* inzichten en kennis inzake de doeltreffendheid van gezondheidspromotieprogramma's bij personen met een psychiatrische problematiek is het ook belangrijk om kennis te verwerven inzake de kosteneffectiviteit van dergelijke programma's. De budgetten voor gezondheidszorg zijn gelimiteerd, met als gevolg dat de beheerders van gezondheidszorgsystemen keuzes moeten maken bij het alloceren van de financiële middelen. Om met het beschikbare budget een zo groot mogelijk aantal gezonde mensen te bekomen, moeten de financiële middelen worden gebruikt voor de behandelingen, technieken en interventies die het meest gezondheid per geïnvesteerd bedrag opleveren. Kennis hieromtrent kan worden verworven door middel van het uitvoeren van eco-

nomische evaluaties (zoals bijvoorbeeld gezondheidspromotieprogramma's). Een veel gebruikte techniek is het uitvoeren van een kosteneffectiviteitsanalyse. Een dergelijk onderzoek vergelijkt de kosten en de gezondheidseffecten van een nieuwe interventie met die van een standaardinterventie. Kosteneffectiviteit kan in verschillende maten worden uitgedrukt: kosten per gewonnen levensjaar (*cost per life year gained*), kosten voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (*cost per quality adjusted life year – QALY*). De uitkomst van een kosteneffectiviteitsstudie, met name de 'incrementele kosteneffectiviteitsratio' (IKER), wordt berekend als het verschil in kosten tussen de nieuwe (KN) en de huidige (KH) interventie gedeeld door het verschil in

gezondheidseffect tussen de nieuwe (EN) en de huidige (EH) interventie: $IKER = (KN - KH)/(EN - EH)$. In België wordt een bedrag tussen 30.000 en 40.000 / QALY vaak gehanteerd als kosteneffectief (28).

Gezondheidspromotie: een doeltreffendheid- en kosteneffectiviteitsstudie

In het kader van een doctoraatsonderzoek werd de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van een gezondheidspromotie-interventie op lichaamsbeweging en voedingsgewoonten geëvalueerd. De doelgroep bestond uit

psychiatrische patiënten die in initiatieven voor beschut wonen in Vlaanderen verbleven. Vijfentwintig organisaties waren bereid tot deelname. De deelnemers in de interventiegroep (n = 201) kregen, naast hun *treatment as usual*, gedurende 10 weken de interventie, terwijl de deelnemers in de controlegroep (n = 83) enkel *treatment as usual* kregen. De interventie bestond uit 10 educatieve en gedragsgerichte groepsessies inzake lichaamsbeweging en voedingsgewoonten. De sessies werden telkens door 1 of meerdere woonbegeleiders gestuurd. Gedurende dezelfde 10 weken werd ook lichaamsbeweging onder de vorm van een wekelijkse wan-

deltocht van 30 minuten georganiseerd (eveneens onder leiding van 1 of meerdere woonbegeleiders).

De studie naar de effectiviteit van de interventie resulteerde in beperkte, doch significante, verschillen in de uitkomsten van lichaamsgewicht, *Body Mass Index*, buikomtrek en vetpercentage tussen de interventie-en controlegroep (**Tabel 1**). Ongeveer 50% van de deelnemers in de interventiegroep volgde het volledige programma en bij deze groep was er een sterkere daling van de bovengenoemde uitkomsten in vergelijking met het resultaat van de volledige interventiegroep. Met uitzondering van het vetpercentage

Tabel 1: Resultaten op lichaamsgewicht, BMI, buikomtrek en vetpercentage tussen baseline en 10 en 36 weken.

Variabele	Interventie groep (n = 201)	Controle groep (n = 83)	Between group change	p [‡]
Gewicht (kg), mean ± SD				
Baseline	87,95 ± 20,74	85,19 ± 16,04		0,23
Na 10 weken	87,60 ± 20,77	85,41 ± 16,49		
Verschil na 10 weken	-0,35 ± 2,15	0,22 ± 2,14	0,57	0,04
Na 36 weken	88,28 ± 21,03	86,18 ± 16,99		
Verschil na 36 weken	0,33 ± 3,51	0,99 ± 3,01	0,66	0,14
BMI (kg/m²), mean ± SD				
Baseline	30,22 ± 6,14	29,52 ± 5,41		0,37
Na 10 weken	30,10 ± 6,18	29,60 ± 5,56		
Verschil na 10 weken	-0,12 ± 0,75	0,08 ± 0,78	0,20	0,04
Na 36 weken	30,33 ± 6,26	29,87 ± 5,74		
Verschil na 36 weken	0,11 ± 1,23	0,35 ± 1,05	0,24	0,14
Buikomtrek (cm), mean ± SD				
Baseline	106,16 ± 16,81	105,21 ± 14,39		0,65
Na 10 weken	105,87 ± 16,73	105,76 ± 14,72		
Verschil na 10 weken	-0,29 ± 2,18	0,55 ± 2,61	0,84	< 0,01
Na 36 weken	106,32 ± 16,82	106,43 ± 15,10		
Verschil na 36 weken	0,16 ± 3,41	1,22 ± 3,53	1,06	0,02
Vetpercentage, mean ± SD				
Baseline	34,17 ± 10,55	33,37 ± 10,63		0,57
Na 10 weken	33,18 ± 10,62	33,25 ± 10,72		
Verschil na 10 weken	-0,99 ± 2,51	-0,12 ± 1,60	0,87	< 0,01
Na 36 weken	33,76 ± 11,21	34,56 ± 11,04		
Verschil na 36 weken	-0,41 ± 3,57	1,19 ± 2,58	1,60	< 0,001

‡ Independent samples t-test

waren de dalingen na een follow-up-periode van 36 weken terug verdwenen. Uit de resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse bleek dat de interventie kosteneffectief was bij mannen (resultaat: 31.259 /QALY), maar *bordeline* niet-kosteneffectief bij vrouwen (41.654 /QALY).

Ondanks de kwetsbare somatische gezondheidstoestand van psychiatrische patiënten blijkt dat deze populatie doorgaans minder toegang heeft tot somatische gezondheidszorg.

Verskillende factoren spelen hierbij een rol: een gebrek aan therapietrouw of weigering van behandeling, de eigenheid van de psychiatrische aandoening (bv. een hoge pijngrens geassocieerd met het gebruik van antipsychotica) en de focus van de behandeling die eerder is gericht op de psychiatrische problematiek.

Implicaties en relevantie voor de praktijk

Ondanks de kwetsbare somatische gezondheidstoestand van psychiatrische patiënten blijkt dat deze populatie doorgaans minder toegang heeft tot somatische gezondheidszorg. Verskillende factoren spelen hierbij een rol: een gebrek aan therapietrouw of weigering van behandeling, de eigenheid van de psychiatrische aandoening (bv. een hoge pijngrens geassocieerd met het gebruik van antipsychotica) en de focus van de behandeling die eerder is gericht op de psychiatrische problematiek (29;30). Opvolging van de somatische gezondheid van personen met een psychiatrische problematiek is noodzakelijk, zeker voor diegene met een verhoogd risico op hart-en vaat-aandoeningen en diabetes. De resultaten van het doctoraatsonderzoek toonden aan dat beperkte doch significante verbeteringen in lichaamsgewicht, *Body Mass Index*, buikomtrek en vetpercentage mogelijk zijn in een populatie van psychiatrische patiënten. Verder onderzoek inzake de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van dergelijke programma's is noodza-

kelijk. Het is relevant om verdere studies toe te spitsen op andere settings (zoals bijvoorbeeld intramurale voorzieningen) en ze onder verschillende omstandigheden uit te voeren (bijvoorbeeld groeps- versus individueel gerichte aanpak, programma's met een langere duurtijd en programma's gericht op patiënten met

een specifieke psychiatrische diagnose). Verder onderzoek gericht op het verminderen van hinderpalen die de integratie van gezondheidspromotie in de dagelijkse zorg voor deze populatie bemoeilijken is ook aangewezen.

Referenties

1. Alwan A, Maclean DR, Riley LM, et al. Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *Lancet* 2010;376(9755):1861-8.
2. Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:200.
3. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. Van der Heyden J, Gisle L, Demarest S, et al. Health Interview Survey Belgium 2008. Brussels: Scientific Institute for Public Health; 2010.
5. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366(9492):1197-209.

6. Padwal RS, Wang X, Sharma AM, et al. The impact of severe obesity on post-acute rehabilitation efficiency, length of stay, and hospital costs. *J Obes* 2012;2012:972365.
7. Tarried JE, Haq M, Taylor VH, et al. Health status, hospitalizations, day procedures, and physician costs associated with body mass index (BMI) levels in Ontario, Canada. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:21-30.
8. Dickerson FB, Brown CH, Kreyenbuhl JA, et al. Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(4):306-13.
9. Filik R, Sipsos A, Kehoe PG, Burns T, et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(4):298-305.
10. Mackin P, Bishop D, Watkinson H, et al. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry* 2007;191:23-9.
11. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):975-81.
12. Parsons B, Allison DB, Loebel A, et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009;110(1-3):103-10.
13. Lindamer LA, McKibbin C, Norman GJ, et al. Assessment of physical activity in middle-aged and older adults with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;104(1-3):294-301.
14. Vancampfort D, Probst M, Knapen J, et al. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012.
15. Roick C, Fritz-Wieacker A, Matschinger H, et al. Health habits of patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42(4):268-76.
16. Ratliff JC, Palmese LB, Reutenauer EL, et al. The effect of dietary and physical activity pattern on metabolic profile in individuals with schizophrenia: a cross-sectional study. *Compr Psychiatry* 2012.
17. De Hert M, van WR, Van ED, Hanssens L, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:14.
18. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150(6):1115-21.
19. Chang CK, Hayes RD, Perera G, et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One* 2011;6(5):e19590.
20. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(7):713-20.
21. McDevitt J, Snyder M, Miller A, et al. Perceptions of barriers and benefits to physical activity among outpatients in psychiatric rehabilitation. *J Nurs Scholarsh* 2006;38(1):50-5.
22. Shiner B, Whitley R, Van Citters AD, et al. Learning what matters for patients: qualitative evaluation of a health promotion program for those with serious mental illness. *Health Promot Int* 2008;23(3):275-82.
23. Verhaeghe N, De Maeseneer J, Maes L, et al. Health promotion in mental health care: perceptions from patients and mental health nurses. *J Clin Nurs* 2013.
24. Eriksson KM, Westborg CJ, Eliasson MC. A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors. *Scand J Public Health* 2006;34(5):453-61.
25. Lombard C, Deeks A, Jolley D, et al. A low intensity, community based lifestyle programme to prevent weight gain in women with young children: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3215.
26. Lowe T, Lubos E. Effectiveness of weight management interventions for people with serious mental illness who receive treatment with atypical antipsychotic medications. A literature review. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2008 December;15(10):857-63.
27. Verhaeghe N, De MJ, Maes L, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of lifestyle interventions on physical activity and eating habits in persons with severe mental disorders: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8:28.
28. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, et al. Threshold values for cost-effectiveness in health care. *Health Technology Assessment (HTA). KCE Report 100C (D/2008/10.273/96) edn. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2008.*
29. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De HM, Hennekens CH, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):514-9.
30. Lambert TJ, Velakoulis D, Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. *Med J* 2003;178 Suppl:S67-S70.



EG[®]

voor uw **antipsychotica** van  tot 

EG
a member of the Stada Group

Leader in
generic
medicines

Het jaarlijkse symposium Psychiatrie & Neurosciences, dat eind 2013 heeft plaatsgevonden, ging over homoseksualiteit. Homoseksualiteit werd vanuit meerdere invalshoeken belicht, gaande van het gen tot de geest. Dr. De Nayer, de organisator, had daarvoor drie bekende sprekers uitgenodigd. We onthouden uit dit boeiende, multidisciplinaire symposium dat er geen neurobiologische "marker" voor homoseksualiteit bestaat, maar dat er zich een statistische correlatie voordoet met gezondheidsproblemen als roken, alcoholisme en zelfmoord. De gedragsbiologische gegevens moeten worden bevestigd, want vaak worden de homoseksuele praktijken bij veel diersoorten vergeten of verzwegen. De denkwijze van de psychoanalyse is respectvol: ze beoogt vooral patiënten met klassieke klachten van angst te helpen, maar wil hun seksuele geaardheid niet veranderen. Volgens psychoanalisten moet men deze geaardheid zien in het kader van het oedipuscomplex.

IK HEB VOOR U GELUISTERD...

SYMPOSIUM PSYCHIATRIE & NEUROSCIENCES 2013 OVER HOMOSEKSUALITEIT: VAN GEN TOT GEEST

Jean-Emile Vanderheyden

Inleiding

Het jaarlijkse symposium, dat wordt georganiseerd door dr. De Nayer (Biesme) en zijn sympathieke logistieke team, heeft plaatsgevonden in het cultuurcentrum gelegen te midden van het groene, rustgevendende platteland van Waver. Dit was reeds het twaalfde symposium dat door dr. De Nayer werd georganiseerd. Hij wil daarmee *"de steeds groter wordende kloof tussen de psychiatrie en de neurowetenschappen wat kleiner maken"*. Neurobiologische, gedragsbiologische en psychoanalytische gegevens samenbrengen in één en hetzelfde symposium is origineel, maar ook zeer interessant doordat men een brede kijk krijgt op een actueel onderwerp. Na schizofrenie en kindermoord werd dit jaar het thema 'homoseksualiteit' belicht. Met het oog op een multidisciplinaire aanpak heeft De Nayer het woord gegeven aan drie bekende sprekers. We vatten hun uiteenzettingen hier samen.

In de oudheid werd homoseksualiteit niet tegengesteld aan heteroseksualiteit, maar vulden ze elkaar aan. De Romeinse keizers Nero en Hadrianus bijvoorbeeld waren biseksueel.

Historisch voorwoord

Homoseksualiteit in de oudheid is beschreven bij de Grieken, de Kelten, de Romeinen, de Germanen, de Thraciërs en de Macedoniërs. De Griekse cultuur onderscheidt zich van de onze: ze aanvaardde dat homoseksuele en heteroseksuele neigingen elkaar opvolgen bij een gegeven individu. In Rome daarentegen moest een vrij man

actief zijn, diegene die penetreert; passiviteit bij een vrij burger was dus ontorend. Seneca vat het als volgt samen: *“Seksuele passiviteit is voor een vrij man een misdaad, voor een slaaf is het een verplichting en voor een vrijgelatene een dienst.”*

Er zijn geen biologische, hormonale of chromosomale afwijkingen gevonden bij homoseksualiteit.

In de oudheid werd homoseksualiteit niet tegengesteld aan heteroseksualiteit. Homoseksualiteit werd gelinkt aan bepaalde momenten, omstandigheden of ontmoetingen zoals bijvoorbeeld de liefde van keizer Hadrianus voor de jongeling Antinoüs, hoewel hij gehuwd was met keizerin Sabina.

Er is dus zeker sprake van homoseksualiteit in de antieke beschavingen van het Middellandse Zeegebied. Toch werd dat volgens de filosoof Seneca (4 AC - 65 AD), leermeester van Nero, niet getolereerd bij vrije mannen aangezien homoseksualiteit geen voortplantingsfunctie heeft, wat in die tijd als een probleem werd gezien. Homoseksualiteit werd wel getolereerd bij slaven en vrijgelatenen. Bovendien werd het gezien als een aanvulling op heteroseksualiteit. Zo waren de Romeinse keizers Nero en Hadrianus biseksueel. Dit was ook zo bij de oude Grieken. Bij hen werd homoseksualiteit aanvaard en zelfs als waardevol aanzien, door Socrates bijvoorbeeld. In de godsdienst wordt homoseksualiteit echter gedengreerd en zelfs als verachtelijk beschouwd. In het boek Leviticus (derde boek van de Torah, een deel van de Hebreeuwse bijbel) bijvoorbeeld werd homoseksualiteit als een ‘ernstige fout’

beschreven waarvoor de doodstraf werd uitgesproken (1). De sharia van moslims veroordeelt homoseksualiteit. Het boeddhisme en het hindoeïsme stellen zich echter milder op.

De neurobiologie van homoseksualiteit

F. Lotstra, die een dubbele opleiding heeft genoten (ze is hoogleraar neuroanatomie en ziekenhuishoofd psychiatrie, ULB, Erasmusziekenhuis, Brussel), heeft de verschillende publicaties doorgenomen waarin werd gezocht naar neuropathologische afwijkingen in de hersenen bij homoseksualiteit. Er worden afwijkingen beschreven in bepaalde kernen van de hypothalamus of de *commissura alba anterior*, maar al die gegevens zijn onharmonisch en worden aangevochten. Het gaat bovendien om lichte, heterogene en slecht omschreven structurele afwijkingen.

Beeldvormingsonderzoeken geven heterogene beelden van de perhirinale cortex en de amygdala. Sommige auteurs beweren dat het Xq28-gen wijst op homoseksualiteit, maar dat is omstreden. In studies bij eenenige tweelingen werd geen significante correlatie waargenomen. Er bestaat bovendien ook een immunologische hypothese die gebaseerd is op het feit dat homoseksualiteit iets vaker zou voorkomen bij de jongste kinderen van een gezin. Die hypothese stelt dat de moeder ‘antimannelijke’ antistoffen zou vormen. Dat is echter niet bewezen.

Kortom, er kunnen bij homoseksualiteit geen duidelijke biologische, hormonale of chromosomale afwijkingen worden gevonden. Recente studies hebben onderzoek verricht naar de complicaties van homoseksualiteit en hebben een hogere frequentie van roken, alcoholisme en zelfmoord vastgesteld bij homoseksuelen (2-3). Op grond van deze studies wordt de huidige prevalentie van homoseksualiteit in onze bevolking geraamd op 5-10%.

Vitale gedragingen hangen samen met activering van een hedonisch systeem, een beloningssysteem bij dieren, dat bestaat uit een dopaminerge baan in de hersenstam (*area tegmentalis ventralis*) die eindigt vooraan in de hersenen, in de frontale cortex en vooral de *nucleus accumbens* (4). Het verlangen om dergelijke gedragingen te vertonen, zou te maken hebben met het genot die ze geven (5). Recente onderzoeken geven effectief een biologische en genetische aanleg inzake erotische drang en verlangen aan, maar de diversiteit van de expressie wordt gekozen op individuele basis en onder invloed van de omgeving (begrip van epigenetische vrijheid). In de eerste studies bij kinderen die werden opgevoed door homoseksuele koppels, werd geen invloed op de seksualiteit van deze kinderen vastgesteld. Dat sluit aan bij de bevindingen van de bekende Nederlandse neurobioloog D. Swaab (6).

Homoseksualiteit wordt in de natuur beschreven bij 450-700 diersoorten.

Gedragsbiologie van homoseksualiteit

Homoseksualiteit wordt in de natuur beschreven bij 450-700 diersoorten (7), soms na een interventie door de mens, bijvoorbeeld in sommige meren waar mannelijke vissen zijn verdwenen als gevolg van vervuiling door synthetische vrouwelijke hormonen. V. Despret (filosoof, psychologe en gedragsbiologe aan de ULg) beschreef geestdriftig en gede-

tailleerd verschillende anekdotes over het leven en het gedrag van de dieren (8).

Pas sinds de jaren tachtig, negentig is het 'politiek correct' geworden om te spreken van homoseksualiteit bij dieren. "Vroeger wilden we het niet zien", haalde Despret aan. Zoölogen uit de zoo van Edinburgh hebben het gedrag van pinguïnkoppels onderzocht en op die manier is men beginnen nadenken over homoseksualiteit bij dieren. Homoseksualiteit werd sindsdien bevestigd bij tal van diersoorten zoals bonoboapen, waarbij het exhibitionistische aspect de perceptie van het gedrag versterkt. Slechts bij 3% van de zoogdieren zouden beide ouders monogaam zijn. Zelfs woelmuizen, die als voorbeeld werden aangehaald, blijken een sociale monogamie te beoefenen waarbij ontrouw aanvaard wordt.

oedipuscomplex: om uit zijn fantasiebeelden te geraken - vooral "het alles voor zich, de andere eten en door de andere gegeten worden" - moet het kind verbodsbepalingen interioriseren. Transsexualiteit, de overtuiging tot het andere geslacht te behoren, is gebaseerd op het verschil tussen de gefantaseerde activiteit van het individu en de realiteit van zijn lichamelijke geslacht.

'Psychoseksualiteit' is het geheel van weergaven van de seksuele drang, op de grens tussen psychisme en somatiek.

Wat denkt de psychoanalyse ervan?

L. Balestrière, een Freudiaans psychoanaliste (9), zegt dat de psychoanalyse, die zich bezighoudt met dingen die worden verdrongen, zich neutraal opstelt en de vraag zelfs 'verdringt' zonder duidelijke stellingname. Freud zelf heeft zich in een brief aan een homoseksuele moeder geruststellend uitgelaten, maar alleen in de negatieve vorm: "Homoseksualiteit is geen zonde, geen verval, geen ziekte." Wat is het dan wel...? L. Balestrière aanvaardt dan ook en leert ons dat het belangrijker is om te weten hoe we moeten denken dan wat we moeten denken. Ze spreekt van 'psychoseksualiteit': een geheel van weergaven van de seksuele drang, op de grens tussen psychisme (representatie, fantasma, gefantaseerd scenario) en somatiek (kwantitatief aspect). De psychoseksualiteit zou fundamenteel, aangeboren en van biseksuele aard zijn. Monoseksualiteit zou worden geconditioneerd door sociale verplichting. De oorsprong van homoseksualiteit en heteroseksualiteit zou te maken hebben met het

De psychoanalyse geeft geen verklaring voor de oorsprong van homoseksualiteit. De analyse slaagt er niet in het primum movens te definiëren. Een mogelijke predisponerende factor, althans bij mannen, is een zeer intense binding als kind (erotische binding) met de moeder, vooral als de vader niet actief aanwezig is, waardoor het kind zich gaat identificeren met de moeder. Dat leidt tot fragiliteit en vergt bijvoorbeeld contra-investerende mechanismen. Balestrière eindigde haar uiteenzetting met enkele klinische gevallen van homoseksuelen die ze tijdens de gesprekken had gezien wegens angst, gevoel van mislukking... als gevolg van problemen van respectievelijk onvoldoende en geïdealiseerde seks. De voorstellen en de aangeboden hulp zijn niet bedoeld om de seksuele geaardheid te veranderen. Wat telt is ten slotte "het geslacht dat je in je hoofd hebt".

Conclusie

We onthouden uit dit boeiende, multidisciplinaire symposium dat er geen

neurobiologische 'marker' van homoseksualiteit bestaat, maar dat er een statistische correlatie met gezondheidsproblemen zoals roken, alcoholisme en zelfmoord werd vastgesteld. De gedragsbiologische gegevens moeten bovendien nog worden bevestigd. Homoseksualiteit is immers ruim verspreid in de dierenwereld en dat wordt vaak vergeten of verzwegen. De positie van de psychoanalyse is respectvol: ze beoogt vooral de klassieke klachten van de patiënten te verhelpen, maar wil hun seksuele geaardheid niet veranderen. Volgens psychoanalytici zou homoseksualiteit teruggaan tot het oedipuscomplex.

Volgend jaar volgt er waarschijnlijk een nieuw en even interessant symposium Psychiatrie & Neurosciences.

Referenties

1. Boek Leviticus, 20:13.
2. Hagger-Johnson G, Taibjee R, Semlyen J, et al. Sexual orientation identity in relation to smoking history and alcohol use at age 18/19: cross-sectional associations from the longitudinal study of young people in England (LSYPE). *BMJ open* 2013;3:e002810.
3. Verdier E, Firdion JM. Homosexualité & suicide. H&O Editions, Montpellier, 2013.
4. Lotstra F. Le cerveau émotionnel ou la neuro-anatomie des émotions. *Cahiers critiques de thérapie familiale et de pratique de réseaux* 2002/2;29:73-86.
5. Prochiantz A. Machine-esprit. Ed O Jacob, Parijs, 2001.
6. Swaab DF. Sexual differentiation of the brain and the behavior. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2007;21(3):431-44.
7. Lodé T. La guerre de sexes chez les animaux. *Histoire naturelle de la sexualité*. Ed O Jacob, Parijs, 2006.
8. Despret V. Culture and gender do not dissolve into how scientists «read» Nature: Thelma Rowell's Heterodoxy. In Oren Harman (Ed) *Rebels, Mavericks and Heretics in Biology*. Yale University Press, New Haven, 2009.
9. Balestrière L. Freud et la question des origines. Ed De Boeck, Brussel, 3e uitgave, 2008.

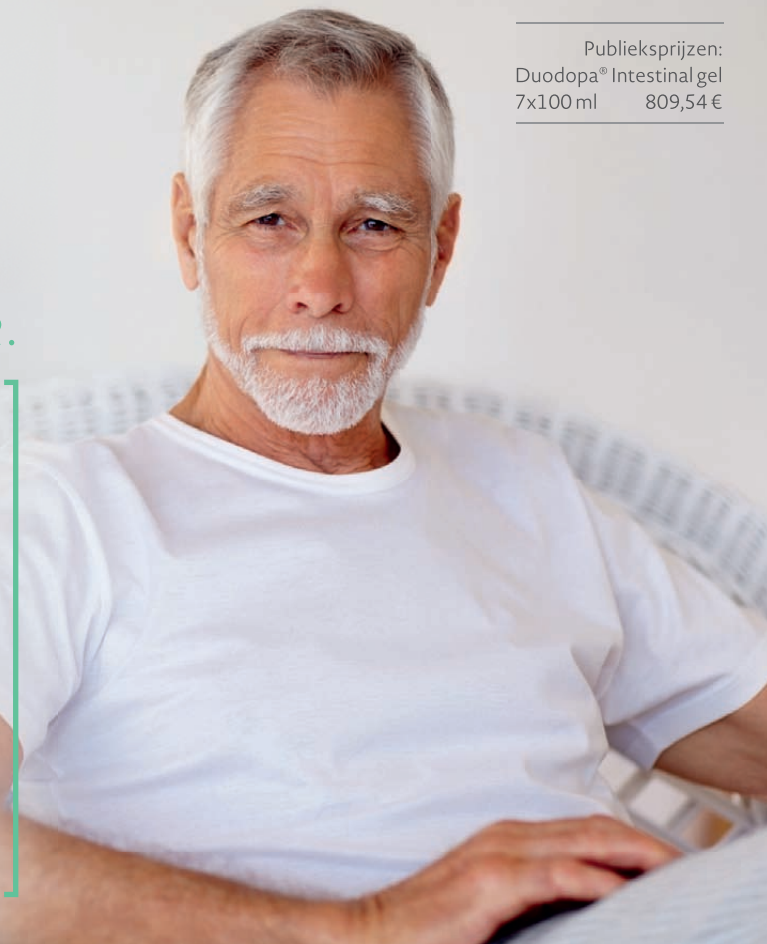
ONZE NAAM IS NIEUW. ONS ENGAGEMENT MET DUODOPA GAAT VERDER.

Wij waren in het verleden als Abbott uw partner in neurowetenschap en zetten die samenwerking graag verder nu we AbbVie geworden zijn. AbbVie is een biofarmaceutisch bedrijf dat begin 2013 is opgericht na de splitsing van Abbott in twee onafhankelijke bedrijven.

Enkel onze naam is veranderd. Samen met u, de zorg voor patiënten verbeteren, blijft onze drijfveer.

Gedreven door onderzoek zetten wij ons ononderbroken in voor het ontwikkelen en ter beschikking stellen van innovatieve geneesmiddelen. Door samen te werken kunnen we de levenskwaliteit van mensen met de ziekte van Parkinson verbeteren.

abbvie.be



Duodopa, 20 mg/ml + 5 mg/ml, gel voor intestinaal gebruik. : 1 ml bevat 20 mg levodopa en 5 mg carbidopa monohydraat. 100 ml bevat 2.000 mg levodopa en 500 mg carbidopa monohydraat. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. Gel voor intestinaal gebruik. Witte tot lichtgele gel. : Behandeling van de ziekte van Parkinson in een gevorderd stadium met ernstige motorische fluctuaties en hyper-dyskinesie en met respons op levodopa, wanneer de beschikbare combinaties van geneesmiddelen bij de ziekte van Parkinson geen bevredigende resultaten hebben gegeven. Een positieve klinische respons op de test uitgevoerd door toediening van Duodopa via een tijdelijke nasoduodenale sonde is vereist voordat men een permanente sonde plaatst. Duodopa is een gel voor continue intestinale toediening. Voor langdurige toediening dient deze gel met een draagbare pomp te worden toegediend, rechtstreeks in het duodenum of in het bovenste deel van het jejunum via een permanente sonde, geplaatst via percutane endoscopische gastrotomie met een externe transabdominale sonde en een interne intestinale sonde. Als alternatief kan een radiologische gastrojejunostomie overwogen worden, wanneer percutane endoscopische gastrotomie om een of andere reden niet mogelijk is. Het plaatsen van de transabdominale sonde en de dosisaanpassingen dienen uitgevoerd te worden in samenwerking met een neurologische dienst. Een tijdelijke nasoduodenale sonde wordt aanbevolen om te bepalen of de patiënt gunstig reageert op deze behandelingsmethode en om de dosering aan te passen voordat een behandeling met een permanente sonde wordt gestart. De dosering moet individueel worden aangepast om een optimale klinische respons te verkrijgen. Dit betekent maximalisering van de functionele ON-tijd tijdens de dag door minimalisering van het aantal en de duur van de OFF-episodes (bradykinesie) en minimalisering van de ON-tijd met invaliderende dyskinesie. Zie aanbevelingen onder de rubriek *Dosering*. Duodopa dient in eerste instantie als monotherapie te worden toegediend. Indien nodig kunnen andere geneesmiddelen bij de ziekte van Parkinson in combinatie worden genomen. Voor toediening van Duodopa kan uitsluitend de CADD-legacy Duodopa-pomp (CE 0473) worden gebruikt. *Een handleiding met instructies voor het gebruik van de draagbare pomp is bij de pomp bijgeleverd.* De Duodopa-behandeling via een permanente sonde kan op elk moment worden gestopt door de sonde te verwijderen en de wonde te laten genezen. De behandeling dient dan verder voortgezet te worden door orale toediening van geneesmiddelen met de combinatie van levodopa en carbidopa. *Dosering:* De totale dagelijkse dosis Duodopa is samengesteld uit drie individueel aangepaste doses: de bolusdosis 's ochtends, de continue onderhoudsdosis en de extra bolusdoses. Ochtenddos: De bolusdosis 's ochtends wordt toegediend met de pomp om snel het therapeutische dosisniveau te bereiken (in 10 tot 30 minuten). Deze dosis moet berekend worden op basis van de voorgaande ochtenddos van levodopa van de patiënt met toevoeging van het volume dat nodig is om de sonde te vullen. De totale ochtenddos bedraagt doorgaans 5 tot 10 ml, hetgeen overeenstemt met 100-200 mg levodopa. De totale ochtenddos mag niet meer dan 15 ml (300 mg levodopa) bedragen. Continue onderhoudsdosis: De onderhoudsdosis is aanpasbaar in stappen van 2 mg/uur (0,1 ml/uur). De dosis moet berekend worden volgens de voorafgaande dagelijkse inname van levodopa door de patiënt. Wanneer gecombineerde behandelingen worden gestopt, moet de Duodopa-dosis ook aangepast worden. De continue onderhoudsdosis wordt individueel aangepast. Deze dosis dient binnen een bereik van 1 tot 10 ml/uur (20 tot 200 mg levodopa/uur) gehouden te worden en bedraagt doorgaans 2 tot 6 ml/uur (40 tot 120 mg levodopa/uur). De aanbevolen dagelijkse maximumdosis bedraagt 200 ml (zie rubriek 4.4). In uitzonderlijke gevallen kan een hogere dosis nodig zijn. Voorbeeld: Dagelijkse inname van levodopa in de vorm van Duodopa: 1.640 mg/dag. Bolusdosis 's ochtends: 140 mg = 7 ml (exclusief het volume voor het vullen van de intestinale sonde). Continue onderhoudsdosis: 1.500 mg/dag, 1.500 mg/dag; 20 mg/ml = 75 ml Duodopa per dag. De toediening wordt berekend over 16 uur: 75 ml/16 uur = 4,7 ml/uur. Extra bolusdoses: Deze moeten, indien nodig, gegeven worden als de patiënt gedurende de dag hypokinetisch wordt. De extra dosis dient individueel aangepast te worden, normaliter variërend tussen 0,5 en 2,0 ml. In zeldzame gevallen kan een hogere dosis nodig zijn. Als de nood aan extra doses meer dan 5 keer/dag bedraagt, dient de onderhoudsdosis verhoogd te worden. Nadat de initiële dosis is bepaald, dienen nauwkeurige aanpassingen uitgevoerd te worden voor de bolusdosis 's ochtends, de onderhoudsdosis en de extra bolusdoses, binnen enkele weken na aanvang van de behandeling. Indien het ziektebeeld dit rechtvaardigt, mag Duodopa ook tijdens de nacht worden toegediend. *Controle van de behandeling:* Bij een plotsse vermindering van de respons op de behandeling met terugkerende motorische fluctuaties moet men denken aan een mogelijke verplaatsing van het distale gedeelte van de sonde van het duodenum naar de maag. Een radiologische controle dient dan te worden uitgevoerd om de locatie van de sonde te bepalen en het uiteinde van de sonde zal opnieuw in het duodenum worden geplaatst onder radioscopie. Pediatrische patiënten: Er is geen relevante indicatie voor de toepassing van Duodopa bij kinderen en adolescenten. Geriatrische patiënten: Men heeft een aanzienlijke ervaring in het gebruik van levodopa/carbidopa bij oudere patiënten. De vermelde doseringsaanbevelingen verwijzen naar de klinische gegevens afkomstig uit deze ervaring. Nier-leverfunctiestoornis: Een dosisaanpassing is niet nodig. Onderbreken van de behandeling: De patiënten dienen nauwgezet geobserveerd te worden ingeval een plotsse vermindering van de dosis vereist is of wanneer het nodig wordt de Duodopa-behandeling stop te zetten, in het bijzonder indien de patiënt antipsychotica krijgt, zie rubriek 4.4. In geval van *vermoeden of diagnose* van dementie met een verminderde drempelwaarde voor verwardheid mag de pomp alleen door het verzorgend personeel worden gehanteerd of door een naast familielid die bekwaam is om dit te doen. Als een cassette moet worden gebruikt, moet deze aangesloten worden op de draagbare pomp en het systeem moet worden gekoppeld aan de nasoduodenale sonde of de transabdominale opening/duodenale sonde voor toediening van het geneesmiddel, volgens de aangegeven instructies. De geneesmiddeltcassettes zijn bestemd voor eenmalig gebruik en mogen niet langer dan één dag gebruikt worden (tot 16 uur), zelfs als er nog geneesmiddel overblijft. Gebruik nooit opnieuw een geopende cassette. Aan het einde van de bewaartermijn kan de gel lichtjes geel worden. Dit heeft geen invloed op de concentratie van het geneesmiddel of op de behandeling. : Duodopa is gecontra-indiceerd bij patiënten met: overgevoeligheid voor levodopa, voor carbidopa of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen; nauwehoekglaucom; ernstige nier en leverinsufficiëntie; ernstige hartinsufficiëntie; ernstige hartaritmie; acuut cerebrovasculair accident; Niet-selectieve MAO-remmers of selectieve MAO-remmers type A mogen niet gelijktijdig toegediend worden met Duodopa en moeten minstens twee weken voordat de Duodopa-behandeling start gestopt worden, zie rubriek 4.5.; Aandoeningen waarbij adrenerge middelen gecontra-indiceerd zijn, bijvoorbeeld feochromocytoom, hyperthyreoïdie en syndroom van Cushing. De meest voorkomende bijwerkingen met levodopa/carbidopa zijn een gevolg van het centraal neurofarmacologisch effect van dopamine. Deze reacties verminderen doorgaans als de dosering van levodopa wordt verlaagd. Leukopenie, hemolytische en niet-hemolytische anemie, trombocytopenie; Agranulocytose. Anorexie; Gewichtsverlies, gewichtstoename. Hallucinaties, verwardheid, nachtmerries, slaperigheid, vermoeidheid, slapeloosheid, depressie met zeer zelden zelfmoordpogingen, euforie, dementie, psychotische episodes, gevoel van stimulatie; Agitatie, angst, verminderd denkvermogen, desoriëntatie, verhoogd libido, loomheid. Dyskinesieën, choreatische bewegingen en dystonie, "ON-OFF"-episodes, duizeligheid, bradykinesie ("ON-OFF"-episodes)', slaperigheid'; Ataxie, verhoogd beven van de handen; Neuroleptisch maligne syndroom, parasthesieën, vallen, stapstomissen, trismus, hoofdpijn, epileptische aanvallen. Troebel zicht, blefarospasme (zie rubriek 4.9), activering van een latent syndroom van Horner, diplopie, verwijde pupillen, oculogyrische aanvallen. Palpitaties, onregelmatige hartslag. Orthostatische hypotensie, neiging tot flauwvallen, syncope; Hypertensie; Flebitis. Heesheid, pijn op de borst; Dyspnoe, abnormaal ademhalingspatroon. Nausea, braken, droge mond, bittere smaak; Constipatie, diarree, sialorroe, dysfagie, flatulentie; Dyspepsie, gastro-intestinale pijn, donkerkleurig speeksel, bruxisme, hikken, gastro-intestinale bloedingen, brandend gevoel van de tong, duodenale ulceratie. Oedeem; Angio-oedeem, urticaria, pruritus, roodheid van het gelaat, haaruitval, exantheem, hyperhidrose, donkerkleurige perspiratievloeistof, maligne melanoom, Henoch-Schönleinpurpura. Spierspasmen. Donkerkleurige urine; Urineretentie, urine-incontinentie, priapisme. Zwakheid, malaise. Bradykinesie (met "ON-OFF"-episodes) kan optreden enkele maanden tot jaren na aanvang van de behandeling met levodopa en is waarschijnlijk gerelateerd aan de progressie van de ziekte. De aanpassing van de posologie en de dosisintervallen kan nodig zijn. ²Levodopa/carbidopa gaat gepaard met slaperigheid en werd in zeer zeldzame gevallen geassocieerd met overdreven slaperigheid overdag en episodes met plots in slaap vallen. Andere bijwerkingen zijn gemeld in verband met levodopa/carbidopa-combinaties, waaronder Duodopa: Stomissen in de impulscontrole: Pathologische gokken, verhoogd libido en hyperseksualiteit, dwangmatig uitgaen en aankopen doen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten behandeld met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, inclusief Duodopa (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). *Laboratoriumwaarden:* De volgende afwijkende laboratoriumwaarden werden gemeld met een levodopa/carbidopa-behandeling en hiermee moet men dus rekening houden tijdens de behandeling van patiënten met Duodopa: verhoging van ureumstikstof, alkalische fosfatase, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubine, bloedsuiker, creatinine, urinezuur en een positieve Coombs-test, en gedaalde waarden van hemoglobine en hematocriet. Leukocyten, bacteriën en bloed in de urine werden gemeld. De combinatie levodopa/carbidopa, en dus Duodopa, kan een valse positieve reactie veroorzaken bij het testen van de ketonen in de urine met behulp van een urinestrookje; deze reactie wordt niet gewijzigd door het koken van het urinemonster. Het gebruik van glucoseoxidasedismethoden kan valse negatieve resultaten geven voor glucosurie. *Het systeem:* Complicaties met het systeem zijn veel voorkomend (1/10), bijv. een lek ter hoogte van een connector, verplaatsing van de intestinale sonde. Verplaatsing van de intestinale sonde terug naar de maag leidt tot het heroptreden van motorische fluctuaties (zie wijzen aan een onregelmatige maaglediging van Duodopa in de dunne darm). Over het algemeen kan de terugplaatsing van de sonde worden uitgevoerd met een voerdraad om de sonde in het duodenum te begeleiden onder fluoroscopie. Occlusie, verdraaiingen of knopen ter hoogte van de intestinale sonde leiden tot signalen van de pomp die op overdruk wijzen. Occlusies worden meestal verholpen door de sonde te spoelen met kraanwater; verdraaiingen, knopen of het verplaatsen van een sonde kunnen aanpassingen van het sondesysteem vereisen. Indien volledig falen van de intestinale sonde of de pomp zich voordoet, dan moet de patiënt behandeld worden met orale toediening van levodopa/carbidopa tot het probleem verholpen is. De stoma geneest doorgaans zonder complicaties. Abdominale pijn, infectie en lekken van gastrische vloeistoffen kunnen echter voorkomen kort na de chirurgische ingreep; het is zelden een langdurend probleem. Gerapporteerde complicaties zijn perforatie van aangrenzende anatomische structuren vooral tijdens de PEG-plaatsing, bloeding, wondinfectie (de meest voorkomende complicatie) en peritonitis. Lokale infecties rond de stoma worden op een conventionele manier behandeld met een desinfecterend middel; een antibiotica-behandeling is zelden nodig. Er zijn op zichzelf staande meldingen van bezoarvorming geweest (zie rubriek 4.4). AbbVie S.A. Avenue Einstein 14, 1300 Wavre, Belgium BE276814 / datum van GOEDKEURING van de tekst 01/2013 – 04/2013 Op medisch voorschrift.

Levenskwaliteit en (zeer) lange termijn, de troeven van glatirameeracetaat (Copaxone®, Teva)

Dominique-Jean Bouilliez

Glatirameeracetaat werkt even goed als interferon en is geïndiceerd bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS). Daarnaast biedt glatirameeracetaat de patiënten een goede levenskwaliteit en remt het de evolutie naar invaliditeit af.

Gezien het verband tussen een toename van de hersenatrofie en de neurologische stoornissen die bij MS worden waargenomen, is de opsporing van hersenatrofie allicht klinisch relevant (1). Die atrofie treedt zeer vroeg op en neemt gestaag toe tijdens het ziekteproces, ongeacht de klinische verschijnselen (2), *“waarschijnlijk als gevolg van voedingstekorten, die een verlies van neuronale connecties teweegbrengen door afwezigheid van myeline”*, aldus Frauke Zipp (Mainz, Duitsland). Activering van de microglia (3) heeft echter zowel gunstige als schadelijke effecten: ze leidt immers tot cicatisatie van de microglia, ter bescherming tegen de auto-immune aanval (4). Deze aanval wordt gekenmerkt door een sterke infiltratie door Th17-lymfocyten in de axonen (5), auto-immuunverschijnselen met een lokale verbreding van de letsels en invasie door pathologische T-cellen, die de normale T-cellen vervangen. Vervolgens geeft dit aanleiding tot een verlies van nutritieve ondersteuning en van de neuronale connecties als gevolg van een sterkere calciuminstroom (5). De ontstekingsverschijnselen in de hersenen correleren evenwel niet goed met de klinische verschijnselen. De evolutie van de ziekte is dan ook niet te voorspellen.

“MS-patiënten maken zich nochtans vooral zorgen over de klinische verschijnselen en met name de handicap (6)”, onderstreepte prof. Patrick Vermersch (Rijssel). Hij voegde eraan toe dat *“we niet beschikken over goede markers van ziekteactiviteit en dat de patiënten vooral verwachten dat hun behandeling de ziekte-evolutie afremt en niet zozeer dat ze opstoten voorkomt ($p < 0,001$) (7).”*

Handicap voorkomen

Om de evolutie te vertragen en invaliditeit te voorkomen, moeten we geneesmiddelen geven die in het centrale zenuwstelsel dringen en daar inwerken op de wegen die leiden tot weefselsletsels en het verlies van hersenweefsel.

“Vroeger dachten we dat MS in twee fasen verliep: een vroege inflammatoire fase van demyelinisatie met focale letsels als gevolg en een late fase van fixatie van de letsels met hersenatrofie. We hebben inmiddels echter een beter inzicht gekregen in de ziekte en beseffen inmiddels dat dit concept niet opgaat en dat de twee fasen parallel verlopen. De ene fase veroorzaakt opstoten en de andere leidt tot invaliditeit (8). Het is dus belangrijk om op beide mechanismen tegelijk in te spelen.” Interferon doet dat niet, zoals werd aangetoond bij een follow-up gedurende 8 jaar van patiënten die met IFN bèta-1a werden behandeld: het verlies van neuronen evolueerde parallel met de evolutie naar invaliditeit (1).

Optie glatirameeracetaat

“We hebben nu al meer dan 20 jaar ervaring met injecteerbare geneesmiddelen tegen MS”, zei prof. Fred Lublin (New York). *“We weten dat deze geneesmiddelen het risico met ongeveer 30% verlagen, maar we weten nog niet hoe relevant ze zijn in het nieuwe therapeutische paradigma. Dit paradigma stelt dat de behandeling de patiënt maximale kansen moet bieden om zich beter te voelen met minder vermoeidheid, minder pijn, minder cognitieve problemen en een betere motorische coördinatie.”*

Vanuit dit oogpunt bleef hij even stilstaan bij een herevaluatie van het potentieel van glatirameeracetaat. De pivotale placebogecontroleerde studie bij patiënten met RRMS heeft aangetoond dat glatirameeracetaat het opstootpercentage met 30% verlaagde na 30 maanden ($p = 0,002$) en de EDSS-score stabiliseerde of verbeterde ($-0,05$ na 24 maanden, $-0,11$ na 33 maanden) (9). Glatirameeracetaat heeft ook een significant effect op de radiologische parameters van ziekteactiviteit: het verlaagde het aantal letsels dat gadolinium opnam met 29% (10). Glatirameeracetaat is even doeltreffend als interferon: er is geen verschil in de tijd tot het optreden van een eerste opstoot, geen verschil in het uitblijven van verergering van de invaliditeit na 6 maanden (11), geen verschil in het risico op recidiverende opstoten of in het uitblijven van verergering van de invaliditeit na 3 maanden (12).

Een combinatie van glatirameeracetaat met interferon bèta-1a i.m. blijkt niet efficiënter te zijn dan glatirameeracetaat alleen.

Glatirameeracetaat verlaagt het risico op opstoot zelfs beter dan interferon bèta-1a i.m. eenmaal per week (13).

“De patiënten die op glatirameeracetaat reageren, kunnen de behandeling (zeer) lang voortzetten.”

Een blik op lange termijn

Het opstootpercentage daalt verder met de jaren, zelfs na 12 jaar behandeling met glatirameeracetaat. *“Maar opmerkelijk”, aldus Fred Lublin, “is dat de EDSS-score na 12 jaar evolutie niet meer dan 0,5 punten gestegen is bij de behandeling met glatirameeracetaat, wat toch erg bijzonder is (14).”*

Een andere studie die op het ECTRIMS 2013 werd gepresenteerd, betrof de 74 patiënten uit de *US Glatiramer Acetate Study* die nog altijd met glatirameeracetaat werden behandeld. Het geannualiseerde opstootpercentage bleef zeer laag (0,2) en bovendien heeft 24,3% van die patiënten geen enkele progressie vertoond, hoewel de mediane duur van de MS toch 27,3 jaar bedroeg. De gemiddelde EDSS-score in de totale groep was gestegen van 2,4 tot 3,1. 63,3% van de patiënten had nog altijd een EDSS-score van minder dan 4 (15).

En op de levenskwaliteit

Glatirameeracetaat wordt zeer goed verdragen. De bijwerkingen beperken zich doorgaans tot onmiddellijke reacties na de injectie of lokale bijwerkingen. Daarom moet er regelmatig van injectieplaats worden gewisseld. Glatirameeracetaat veroorzaakt geen depressie, geen spierspasticiteit, geen leverproblemen, geen hematologische afwijkingen, geen kanker, geen opportunistische infecties en geen auto-immune thyreoïditis (16).

In recente studie werden 198 patiënten met een klinisch geïsoleerd syndroom die van meet af aan werden behandeld met glatirameeracetaat gedurende 36 maanden, vergeleken met 211 patiënten waarbij glatirameeracetaat op de klassieke manier werd gestart na een andere behandeling. Het percentage conversie naar klinisch bewezen MS (CDMS) was 41% lager ($p = 0,005$), de conversie trad 972 dagen later op (+185%) en er was minder hersenatrofie (-28%, $p = 0,0209$) (17). *“Het is dus beter om niet te wachten”,* vervolgt Lublin. In deze studie werd tevens aangetoond dat glatirameeracetaat een neuroprotectief effect heeft, te oordelen naar de markers van neuronale integriteit (18).

Geneesmiddelen die subcutaan worden toegediend, vertonen evenwel beperkingen. De auteurs hebben een

- In de dagelijkse praktijk reageert 45% van de patiënten op een behandeling met glatirameeracetaat. Een Spaanse groep vindt dan ook dat glatirameeracetaat een eerstelijns therapie zou moeten worden bij patiënten met een lichte of matige ziekteactiviteit. Casanova-Peño I, et al. ECTRIMS 2013. Abstract#1012.
- In een muizenmodel van chronische auto-immune encefalitis beschermt glatirameeracetaat de neuronen en vermindert het de neurovasculaire letsels. Aharoni R, et al. ECTRIMS 2013. Abstract#P427.
- Het gunstige effect bij demyelinisatie is waarschijnlijk toe te schrijven aan een effect op osteopontine, zoals blijkt uit een studie met een ander muizenmodel van chronische auto-immune encefalitis. Begum-Haque S, et al. ECTRIMS 2013. Abstract#P994.

studie uitgevoerd waarin glatirameeracetaat met een lagere frequentie werd toegediend om de therapietrouw te verbeteren. In die studie werden 940 patiënten die werden behandeld met glatirameeracetaat 40mg 3x/week, vergeleken met 461 patiënten die een placebo kregen (19). Met succes: het geannualiseerde opstootpercentage daalde met 34,0% ($p < 0,0001$) en het cumulatieve percentage letsels dat gadolinium opnam, daalde met 44,8%. In de COPTIMIZE-studie, een naturalistische studie van 24 maanden bij 672 patiënten die waren overgeschakeld van interferon op glatirameeracetaat (in 53,8% van de gevallen wegens een verlies van werkzaamheid en in 44,8% van de gevallen wegens bijwerkingen), werd niet alleen een lichte, maar duidelijke verbetering van de EDSS-score gemeten, ook de levenskwaliteit was significant verbeterd, met minder vermoeidheid, minder maanden met een depressie en minder cognitieve stoornissen (20). Het verhaal gaat verder...

Referenties

1. Fisher E, et al. *Neurology* 2002;59(9):1412-20.
2. De Stefano N, et al. *Neurology* 2010;74(23):1868-76.
3. Vogt J, et al. *Ann Neurol* 2009;66(3):310-22.
4. Sofroniew M. *Trends Neurosci* 2009;32(12):638-47.
5. Liblau R, et al. *Trends Neurosci* 2013;36(6):315-24.
6. Wilson L, et al. ECTRIMS 2012 Abstract#P532.
7. de Sèze J, et al. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:263-73.
8. Charil A, Filippi M. *J Neurol Sci* 2007;259(1-2):7-15.
9. Johnson K, et al. *Expert Rev Neurother* 2012;12(4):371-84.
10. Comi G, et al. *Ann Neurol* 2001;49(3):290-7.
11. Mikol D, et al. *Lancet Neurol* 2008;7(10):903-14.
12. O'Connor P, et al. *Lancet Neurol* 2009;8(10):889-97.
13. Lublin F, et al. *Ann Neurol* 2013;73(3):327-40.
14. Ford C, et al. *Mult Scler* 2006;12(3):309-20.
15. Ford C, et al. ECTRIMS 2013 Abstract#P577.
16. Fernandez O. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:117-33.
17. Comi G, et al. *Mult Scler* 2013;19(8):1074-83.
18. Arnold D, et al. *J Neurol* 2013;260(7):1901-6.
19. Khan O, et al. *Ann Neurol* 2013;73(6):705-13.
20. Ziemssen T, et al. ECTRIMS 2013 Abstract#P973.

DAT WAS VANDAAG. EN MORGEN?

Publieksprijs: € 854,29
Remgeld actief: € 11,80*
Remgeld Omnio: € 7,80*
* Geen supplement



TEVA



uw
partner
in MS

Het gaat om goede dagen,
niet om verloren dagen



NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Copaxone 20 mg/ml oplossing voor injectie in een gevulde spuit. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** 1 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg glatiramer acetate* overeenkomend met 18 mg glatiramer base per gevulde spuit. *Glatiramer acetate is het acetate zout van synthetische polipeptiden bestaande uit 4 natuurlijke aminozuren: L-glutaminezuur, L-alanine, L-tyrosine en L-lysine in molaire fracties variërend van respectievelijk 0,129-0,153, 0,392-0,462, 0,086-0,100 en 0,300-0,374. Het gemiddelde molecuul gewicht van glatiramer acetate ligt tussen de 5.000-9.000 Dalton. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie. Gevulde spuit. Helder, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes. **KLINISCHE GEGEVENS: Therapeutische indicaties:** Copaxone is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten die voor het eerst een klinische episode hebben doorgemaakt en waarbij is vastgesteld dat zij een hoog risico hebben op het ontwikkelen van klinisch definitieve multiple sclerose (CDMS). Copaxone is geïndiceerd ter vermindering van de frequentie van het aantal recidieven bij ambulante patiënten (bijv. die zonder hulp kunnen lopen) met relapsing-remittende multiple sclerose (MS). **In klinische studies werd dit gekenmerkt door ten minste twee aanvallen met neurologische verschijnselen in de twee voorgaande jaren.** Copaxone is niet geïndiceerd bij patiënten met de primair of secundair progressieve MS. **Dosering en wijze van toediening: Dosering:** De aanbevolen dosering bij volwassenen is 20 mg glatiramer acetate (1 gevulde spuit), toegediend als subcutane injectie eenmaal daags. Op dit moment is het onbekend hoe lang de patiënt dient te worden behandeld. De beslissing om de behandeling langdurig voort te zetten, dient per patiënt te worden genomen door de behandelend arts. **Pediatrische patiënten:** Kinderen en adolescenten: Er zijn geen prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische of farmacokinetische studies uitgevoerd met kinderen en adolescenten. Echter, een beperkt aantal gegevens uit de literatuur suggereert bij gebruik van 20 mg Copaxone subcutaan per dag, het veiligheidsprofiel bij adolescenten (12 tot 18 jaar) gelijk is aan het veiligheidsprofiel bij volwassenen. Over het gebruik van Copaxone bij kinderen onder de 12 jaar is niet genoeg informatie beschikbaar om aanwijzingen voor het gebruik te geven. Daarom mag Copaxone niet gebruikt worden bij kinderen onder de 12 jaar. **Oudere patiënten:** Copaxone is niet specifiek onderzocht bij ouderen. **Patiënten met een verminderde nierfunctie:** Copaxone is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. **Wijze van toediening:** De patiënten dienen instructies te krijgen met betrekking tot zelfinjectie technieken en dienen de eerste keer dat zij zichzelf injecteren en tot 30 minuten daarna onder toezicht te staan van een arts of verpleegkundige. Elke dag dient een andere injectieplaats te worden gekozen, om de kans op irritatie of pijn op de injectieplaats te verminderen. Plaatsen waar de patiënt zichzelf kan injecteren zijn buik, arm, heup en dijbeen. **Contra-indicaties:** Copaxone is gecontra-indiceerd bij: overgevoeligheid voor glatiramer acetate of voor mannitol; zwangere vrouwen. **Bijwerkingen:** Bij alle klinische onderzoeken werden reacties op de injectieplaats als meest frequente bijwerking waargenomen en deze werden door een meerderheid van de patiënten, die Copaxone kregen toegediend, gemeld. Bij gecontroleerde studies was het aantal patiënten dat een dergelijke reactie minstens één keer meldde, hoger na behandeling met Copaxone (70%) vergeleken met placebo (37%). Op de injectieplaats traden de volgende reacties het meest op in Copaxone behandelde patiënten vs. placebo behandelde patiënten: roodheid van de huid, pijn, zwelling, jeuk, oedeem, ontsteking

en overgevoeligheid. Een zogenaamde Onmiddellijke Post-Injectie Reactie is beschreven. Dit is een reactie die gepaard gaat met ten minste één of meer van de volgende symptomen: vasodilatatie, pijn op de borst, dyspnoe, palpities of tachycardie. Deze reactie kan binnen enkele minuten na injectie van Copaxone optreden. Eén of meer van deze symptomen van deze Onmiddellijke Post-Injectie Reactie werd ten minste eenmaal gemeld door 31% van de patiënten die Copaxone kregen toegediend vergeleken met 13% in de placebogroep. De individuele componenten van de Onmiddellijke Post-Injectie Reactie zijn in de tabel weergegeven onder de betreffende frequentie. Alle bijwerkingen, welke vaker werden gemeld in Copaxone versus placebo behandelde patiënten worden weergegeven in onderstaande tabel. Deze gegevens zijn verkregen uit vier belangrijke, dubbelblind, placebogecontroleerde klinische studies met in totaal 512 patiënten die met Copaxone werden behandeld en 509 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 36 maanden. Drie studies in relapsing-remittende MS (RRMS) includeerden in totaal 269 patiënten die met Copaxone werden behandeld en 271 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 35 maanden. De vierde studie in patiënten die voor het eerst een klinische episode hebben doorgemaakt en waarbij is vastgesteld dat zij een hoog risico hebben op het ontwikkelen van klinisch definitieve MS, includeerden 243 patiënten die met Copaxone werden behandeld en 238 patiënten die met een placebo werden behandeld gedurende 36 maanden. De aangegeven frequenties zijn als volgt: **Zeër vaak** : >1/10, **Vaak** : > 1/100, < 1/10, **Soms** : > 1/1000, < 1/100. **Infecties en parasitaire aandoeningen: Zeër vaak** : Griep, Infectie **Vaak**: Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex*, Otitis media, Rhinitis, Tandabces, Vaginale candidiasis* **Soms** : Absces, Cellulitis, Furunculosis, Herpes zoster, Pylonefritis **Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen): Vaak** : Benigne neoplasma van de huid, Neoplasma **Soms** : Huid carcinoom **Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen: Vaak** : Lymfadenopathie* **Soms** : Leukocytose, leukopenie, Splenomegalie, Trombocytopenie, Abnormale lymfocytenmorfolgie **Immuunsysteem-aandoeningen: Vaak** : Allergische reactie **Endocriene aandoeningen: Soms** : Struma, Hyperthyroidie **Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Vaak** : Anorexie, Gewichtstoename* **Soms** : Alcoholintolerantie, Licht, Hyperlipidemie, Verhoogde bloednatriumpiegel, Verlaagde serumferritinespiegel **Psychische stoornissen: Zeër vaak** : Angst*, Depressie **Vaak** : Nervositeit* **Soms** : Abnormale dromen, Verwarring, Euforie, Hallucinaties, Vijandigheid, Manie, Persoonlijkheidsstoornis, Zelfmoordneigingen **Zenuwstelsel-aandoeningen: Zeër vaak** : Hoofdpijn **Vaak** : Dysgeusie, Hypertonie, Migraine, Spraakstoornis, Syncope, Tremor* **Soms** : Carpale tunnel syndroom, Cognitieve stoornis, Convulsie, Dysgrafie, Dyslexie, Dystonie, Bewegingsstoornis, Spierkrampen, Neuritis, Neuromusculaire blokkade, Nystagmus, Paralyse, Peroneale zenuwverlamming, Stupor, Gezichtsveldstoornis **Oogaandoeningen: Vaak** : Diplopie, Oogaandoening* **Soms** : Cataract, Corneale afwijking, Droog oog, Oogbloeding, Ooglid ptosis, Mydriasis, Optische atrie **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: Vaak** : Ooraandoening **Hartaandoeningen: Vaak** : Palpities*, Tachycardie* **Soms** : Extrasystolen, Sinus bradycardie, Paroxysmale tachycardie **Bloedvat-aandoeningen: Zeër vaak** : Vasodilatatie* **Soms** : Spataderen **Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen: Zeër vaak** : Dyspnoe* **Vaak** : Hoest, Seizoensrhinitis **Soms** : Apneu, Epistaxis, Hyperventilatie, Laryngospasme,

Longaandoening, Ademhalingsstoornis **Maagdarmstelsel-aandoeningen: Zeër vaak** : Nausea* **Vaak** : Anorectale aandoening, Constipatie, Tandbederf, Dyspepsie, Dysfagie, Fecale incontinentie, braken* **Soms** : Colitis, darmpoliep, Enterocolitis, Oprispingen, Oesophagale zweer, Periodontitis, Rectale bloeding, Vergroting van de speekselklieren **Lever- en gelaandoeningen: Vaak** : Abnormale leverfunctietesten **Soms** : Cholelithiasis, Leververgroting **Huid- en onderhuid-aandoeningen: Zeër vaak** : Rash* **Vaak** : Bloeduitstorting, Hyperhidrose, Pruritus, Huidaandoening*, Urticaria **Soms** : Angioedeem, Contact dermatitis, Erythema nodosum, Huid nodule **Skeletstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: Zeër vaak** : Artralgie, Rugpijn* **Vaak** : Nekpijn **Soms** : Artritis, Bursitis, Pijn in de flanken, Spieratrofie, Osteoartritis **Nier- en urineweg-aandoeningen: Vaak** : Aandrang tot mictie, Pollakisurie, Urine retentie **Soms** : Hematurie, Nefrolithiasis, Urinewegaandoening, Urineafwijking **Zwangerschap, perinatale periode en puerperium: Soms** : Abortus **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: Soms** : Gespannen borsten, Impotentie, Bekkenverzakking, Priapisme, Prostaataandoening, Afwijking van uitstrijking van de baarmoederhals, Testisaandoening, Vaginale bloeding, Vulvovaginale aandoening **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Zeër vaak** : Asthenie, Pijn op de borst*, Reactie op de injectieplaats*, Pijn* **Vaak** : Rillingen*, Oedeem in het gezicht*, Atrofie op de injectieplaats*, Lokale reactie*, Perifeer oedeem, Oedeem, Pyrexie **Soms** : Cyste, Kater gevoel, Hypothermie, Ontsteking, Necrose op de injectieplaats, Slijmvlies-aandoening **Letseis, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: Soms** : Post vaccinatie syndroom. – * Meer dan 2% (>2/100) hogere incidentie in de Copaxone behandelingsgroep dan in de placebogroep. Bijwerkingen zonder het symbool * hebben een verschil van $\leq 2\%$. § De term "Reactie op de injectieplaats" (verschillende soorten) omvat alle bijwerkingen die plaatsvinden op de injectieplaats, uitgezonderd "atrofie op de injectieplaats" en "Necrose op de injectieplaats", welke apart in de tabel zijn weergegeven. † Dit heeft betrekking op termen die gerelateerd zijn aan gelokaliseerde lipootrofie op de injectieplaatsen. In de vierde studie die hierboven wordt vermeld, werd de placebo-gecontroleerde periode gevolgd door een open-label behandelingsfase. Er werd geen verandering in het bekende risicoprofiel van Copaxone waargenomen tijdens de open-label follow-up periode gedurende maximaal 5 jaar. Meldingen van anafylactische reacties die zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) voorkomen zijn verzameld van MS patiënten behandeld met Copaxone in ongecontroleerde klinische studies en uit postmarketing ervaring met Copaxone. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroeepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/ 40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversereactions@fagg-gmp.be. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Teva Pharmaceuticals Ltd, Ridings Point Whistler Drive Castleford West Yorkshire WF10 5HX Verenigd Koninkrijk **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** BE260881 **AFLIVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN LAATSTE GOEDKEURING VAN DE TEKST:** mei 2013 **BE/CPX/13/00221** | TevaPharma-December2013

In dit artikel beschrijven we eerst een werkmodel voor het ontstaan en voortbestaan van het Chronische Vermoeidheidssyndroom (CVS). Dit model biedt de onderzoeker en clinicus een kader om de complexiteit van CVS te begrijpen. Als hypothese beschouwen we deze aandoening als het resultaat van een verlies in belastbaarheid van het neurobiologische stress-systeem na een aanhoudende periode van chronische stress of overbelasting. Vervolgens bieden we een overzicht van onze onderzoeksbevindingen, waaruit blijkt dat zelfkritisch perfectionisme en vroege negatieve levenservaringen een belangrijke rol kunnen spelen in het verlies van belastbaarheid bij deze patiënten.

DE ROL VAN ZELFKRITISCH PERFECTIONISME EN VROEGE NEGATIEVE LEVENSERVARINGEN BIJ HET CHRONISCHE VERMOEIDHEIDSSYNDROOM

Stefan Kempke¹, Patrick Luyten²,
Stephan Claes³ & Boudewijn Van
Houdenhove⁴

1. Postdoctoraal Onderzoeker van het Fonds
Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) –
Vlaanderen.

2. Hoofddocent, Faculteit Psychologie en
Pedagogische Wetenschappen, KU Leuven &
Reader, Research Department of Clinical,
Educational and Health Psychology,
University College London, UK.

3. Hoogleraar, Faculteit Geneeskunde, KU
Leuven.

4. Emeritus hoogleraar, Faculteit
Geneeskunde, KU Leuven.

Inleiding

Het Chronische Vermoeidheidssyndroom (CVS) is een erg complexe en invaliderende ziekte die vooral vrouwen treft. CVS kenmerkt zich voornamelijk door medisch onverklaarde vermoeidheid en algemene malaisegevoelens die verergeren na inspanning (post-inspanningsmalaise) (1, 2). De aandoening beperkt zich echter niet tot vermoeidheidsklachten: de getroffen patiënten klagen ook over griepachtige verschijnselen zoals terugkerende keelpijn en gevoelige lymfeklieren, concentratieproblemen en slaapstoornissen (2). Bij een deel van de CVS-patiënten is er ook sprake van chronische pijn, wat een beduidende overlap aangeeft tussen CVS en chronische pijnsyndromen zoals het fibromyalgie (FM)-syndroom (3, 4). Ook wordt er bij patiënten met CVS een verhoogde levensprevalentie van depressie vastgesteld, deels als gevolg van gemeenschappelijke kwetsbaarheidsfactoren, maar ook als uitwerking van de functionele beperkingen waarmee CVS gepaard gaat (5).

Hoewel er nog veel onduidelijkheid bestaat omtrent de oorzaken van CVS, is er toenemend bewijs dat de ziekte het best kan worden opgevat als een stressgebonden aandoening, meer bepaald als een persisterende stoornis in stress-adaptatie.

Hoewel er nog veel onduidelijkheid bestaat omtrent de oorzaken van CVS, is er toenemend bewijs dat de ziekte het best kan worden opgevat als een stressgebonden aandoening, meer bepaald als een persisterende stoornis in stress-adaptatie (6). Onderzoek laat immers zien dat CVS gepaard gaat met een ontregeling van het neurobiologische stress-systeem (6). Aangenomen wordt dat psychosociale factoren zoals

bepaalde persoonlijkheidskenmerken en negatieve levenservaringen een voedingsbodem zijn voor chronische stress/overbelasting en op die manier – wellicht in combinatie met genetische kwetsbaarheid – chronische uitputting in de hand werken (7).

Empirische evidentie voor het stress-adaptatiemodel van CVS komt vooral uit de neurowetenschappen en wijst op een ontregeling van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as waardoor diverse stressoren (bv. fysieke inspanning, emotionele of mentale belasting,...) niet adequaat meer verwerkt kunnen worden.

Het stress-adaptatiemodel

Het stress-adaptatiemodel stelt dat CVS en het overlappende FM-syndroom gepaard gaan met een verlies van normale belastbaarheid of 'veerkracht' van het stress-systeem. Dit doet zich meestal voor na een langdurige periode van chronische stress of overbelasting (6). Daarnaast spelen ook 'uitlokkende' factoren een rol, die zowel van psychosociale (bv. een acute verlieservaring) als fysieke (bv. een virale infectie) aard kunnen zijn (6).

Empirische evidentie voor het stress-adaptatiemodel van CVS komt vooral uit de neurowetenschappen en wijst op een ontregeling van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as waardoor diverse stressoren (bv. fysieke inspanning, emotionele of mentale belasting,...) niet adequaat meer verwerkt kunnen worden (6). Meer concreet wijst onderzoek vaak op een HPA-as-hypofunctie bij CVS, zoals blijkt uit verlaagde basale cortisolwaarden en een verminderde cortisolrespons bij deze patiënten (8-10).

Deze bevindingen sluiten niet alleen nauw aan bij het verhaal van veel CVS-patiënten, die het begin van hun aandoening niet zelden als een soort crash omschrijven, maar strokes ook met recent geformuleerde klinisch-diagnostische criteria van de aandoening, waarbij inspanningsintolerantie of snelle vermoeibaarheid als een primair criterium wordt beschouwd (1). Het stress-adaptatiemodel van CVS geeft ook inzicht in de typische griepachtige klachten bij de aandoening, aangezien verlaagde cortisolwaarden aanleiding kunnen geven tot abnormale immuunactivatie (6). Bovendien heeft de HPA-as een invloed op diverse neurotransmittersystemen, alsook op mechanismen die betrokken zijn bij de pijnverwerking, wat de samenhang tussen vermoeidheid, pijn en depressie deels verklaart (11). Ten slotte is het stress-adaptatiemodel in overeenstemming met recent fundamenteel onderzoek naar het functioneren van de HPA-as, en meer bepaald met de hypothese dat stress-geïnduceerde hyperactivatie van deze as op termijn een omschakeling naar een hypoactieve toestand kan teweegbrengen, dit om het lichaam te beschermen tegen verdere blootstelling aan cortisol (10, 12).

Desalniettemin zijn HPA-asbevindingen bij CVS lang niet altijd consistent en het is ook niet uitgesloten dat hypocortisolisme deels een bijproduct is van de langdurende lichamelijke inactiviteit (8). Bovendien is er relatief weinig bekend over de onderliggende psychosociale mechanismen die dergelijke HPA-asontregelingen bij CVS beïnvloeden. In wat volgt, bespreken we recent empirisch onderzoek.

Zelfkritisch perfectionisme

Zelfkritisch perfectionisme (ZKP) onderscheidt zich van adaptief perfectionisme en verwijst naar een specifieke persoonlijkheidsdimensie die wordt gekenmerkt

door een combinatie van overmatig hoge eisen aan zichzelf stellen enerzijds, en het uiten van overdreven zelfkritiek anderzijds ("het is nooit goed genoeg") (13). Net deze combinatie lijkt een belangrijke rol te spelen bij CVS en kan chronische stress en overactiviteit veroorzaken (14). In een van onze onderzoeken vonden we een duidelijk verband tussen ZKP en de kernsymptomen van CVS (13). Bovendien bevestigt ook elders uitgevoerd prospectief onderzoek deze bevinding en wijst ze op het belang van ZKP in het ontstaan en voortbestaan van CVS (15). Daarnaast lijkt CVS gekenmerkt te worden door karaktereigenschappen en gedragingen die nauw verbonden zijn met ZKP [zoals obsessief-compulsieve persoonlijkheidstreken, *persistence* (de neiging door te doen ondanks vermoeidheid) en een sterke 'actiegerichtheid', die niet zelden gepaard gaat met een overactieve levensstijl (16-18)].

Zelfkritisch perfectionisme (ZKP) onderscheidt zich van adaptief perfectionisme en verwijst naar een specifieke persoonlijkheidsdimensie die wordt gekenmerkt door een combinatie van overmatig hoge eisen aan zichzelf stellen enerzijds, en het uiten van overdreven zelfkritiek anderzijds ("het is nooit goed genoeg").

In een volgende studie onderzochten we of ZKP bij CVS samengaat met een verminderde werking van de HPA-as in respons op belasting (7). Hiertoe werden CVS-patiënten blootgesteld aan de *Trier Social Stress Test (TSST)*, een internationale experimentele procedure om

acute stress te induceren. Daarbij wordt aan de proefpersoon gevraagd een aantal opdrachten uit te voeren voor het oog van een zogenaamde 'jury' en een videocamera (19). Talrijke onderzoeken hebben aangetoond dat de TSST gepaard gaat met een significante activatie van de HPA-as (20). De voor- en name-ting bestond uit het invullen van visuele analoge schalen (een lijnstuk met een bereik van 0-100) om subjectieve (zelfervaren) stress te meten, alsook het geven van speeksel voor cortisolbepaling als indicatie voor HPA-asreactiviteit tijdens het experiment. De resultaten lagen grotendeels in de lijn van het stress-adaptatiemodel van CVS. Zo gaf het onderzoek aan dat ZKP samengaat met een verhoogde subjectieve stressreactie, maar ook met een verminderde reactiviteit van het neurobiologische stress-systeem (of een lagere cortisol stressrespons) bij acute psychosociale belasting. Door middel van een zogenaamde 'dagboekstudie' ondervonden we bovendien dat ZKP gepaard gaat met meer dagelijkse klachten over een periode van 14 dagen en dus het verloop van de aandoening negatief beïnvloedt (21). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat CVS-patiënten met een hoge mate aan ZKP de neiging hebben om over hun grenzen te gaan en overactief te reageren wanneer ze zich wat beter voelen. Dat zorgt ervoor dat de symptomen verergeren en op termijn het herstelproces wordt belemmerd (21). Daarnaast wijst onderzoek erop dat ZKP het gevoel voor eigenwaarde ondermijnt en dus patiënten extra kwetsbaar maakt voor depressie (22), wat op zijn beurt de vermoeidheidsklachten versterkt en de prognose bij de behandeling negatief beïnvloedt (23). Samengevat kunnen we stellen dat de persoonlijkheidsdimensie van ZKP een belangrijke rol kan spelen in het verlies aan neurobiologische veerkracht bij CVS, door verschillende onderzoeken wordt ondersteund.

Vroege negatieve levenservaringen

Met vroege negatieve levenservaringen (VNL) wordt bedoeld: traumatische ervaringen in de kindertijd, zoals emotioneel misbruik of verwaarlozing, fysiek en seksueel misbruik. Internationaal onderzoek laat zien dat een substantiële groep van CVS-patiënten (50-60%) een geschiedenis van VNL heeft (24). Deze cijfers zijn trouwens vergelijkbaar met bevindingen bij FM-patiënten (25). Uit onderzoek bij 90 patiënten bleek CVS vooral samen te gaan met emotioneel traumatische ervaringen (24), een bevinding die reeds in vorige studies werd gesuggereerd (26). Bijna de helft van de patiënten vermeldde een verleden van emotioneel misbruik en/of emotionele verwaarlozing.

Vanuit neurobiologisch perspectief ten slotte kan vroege levensstress een negatieve impact hebben op de ontwikkeling van de HPA-as, deels door het effect op hersenstructuren en expressie van genen die betrokken zijn bij stressregulatie, wat leidt tot een verhoogde stressgevoeligheid in het latere leven.

Met behulp van de hierboven beschreven experimentele stressprocedure merkten we vervolgens op dat VNL, en emotioneel trauma in het bijzonder, gepaard gaan met een verminderde reactiviteit of respons van de HPA-as bij CVS (7), wat in de lijn ligt van vroegere onderzoeksbevindingen (27). Bovendien bleek ook hier weer dat een geschiedenis van VNL een negatieve invloed heeft op het dagelijkse verloop van de aandoening en dus de ernst van symptomen zoals vermoeidheid en pijn in de hand werkt. Er was namelijk een dosis-responsrelatie tussen het aantal gerapporteerde VNL en de ernst van dagelijkse klachten (24).

Hoewel er nog beduidend meer wetenschappelijk onderzoek vereist is, krijgen we stilaan meer zicht op de psychologi-

sche en neurobiologische mechanismen die kunnen verklaren hoe een geschiedenis van VNL een rol kan spelen in het ontstaan en voortbestaan van CVS. Zo blijkt uit onderzoek dat VNL een belangrijke impact kan hebben op de gehechtheidsstijl en persoonlijkheidsontwikkeling, wat op zich een invloed heeft op de latere levensstijl en stressregulatie (24). ZKP en gerelateerde gedragsstijlen (bv. een sterke 'actie-gerichtheid') zouden vanuit deze optiek bij CVS-patiënten kunnen fungeren als een psychologisch mechanisme ter compensatie van minderwaardigheidsgevoelens die vaak voortvloeien uit VNL (24). Vanuit neurobiologisch perspectief ten slotte kan vroege levensstress een negatieve impact hebben op de ontwikkeling van de HPA-as, deels door het effect op hersenstruc-

turen en expressie van genen die betrokken zijn bij stressregulatie, wat leidt tot een verhoogde stressgevoeligheid in het latere leven (28).

Conclusies

ZKP en VNL blijken een belangrijke rol te spelen in zowel het ontstaan als het voortbestaan van CVS. Beide factoren kunnen een voedingsbodem vormen voor chronische stress of overbelasting, wat op termijn aanleiding kan geven tot een verminderde 'veerkracht' van het neurobiologische stress-systeem. Een centrale doelstelling bij CVS is volgens het beschreven stress-adaptatiemodel het bereiken van een 'nieuw evenwicht', waarbij draagkracht en draaglast beter in balans zijn, zodat er op termijn een herstel van de stressmechanismen kan

optreden (6). Onze bevindingen suggereren dat ZKP en VNL hierbij belangrijke therapeutische aangrijpingspunten vormen (29).

In verder onderzoek dient men na te gaan in welke mate ook genetische factoren en epigenetische mechanismen in het bijzonder, een rol spelen in het verlies van neurobiologische veerkracht bij CVS. Fundamenteel genetisch onderzoek suggereert immers dat chronische stress (vooral in het vroege leven) samenhangt met veranderingen in de activatie en expressie van genen die betrokken zijn bij stressregulatie (bv. het glucocorticoïd receptor (GR) gen) (30). Het lijkt aannemelijk te veronderstellen dat dergelijke mechanismen verband houden met ontregelingen van de HPA-as bij CVS-patiënten (7), maar deze hypothese dient in de toekomst nog verder onderzocht te worden.

Referenties

1. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011;270(4):327-38.
2. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition

- and study. *International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med* 1994;121(12):953-9.
3. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997;4(3):134-53.
4. Meeus M, Nijs J, Meirleir KD. Chronic musculoskeletal pain in patients with the chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Eur J Pain* 2007;11(4):377-86.
5. Kempke S, Luyten P, Van Houdenhove B. De relatie tussen het chronische vermoeidheidssyndroom en depressie: een spectrumbenadering. *Neuron* 2009;14:268-71.
6. Van Houdenhove B, Luyten P, Kempke S. Chronic fatigue syndrome/fibromyalgia: a 'stress-adaptation' model. *Fatigue; in druk*.
7. Kempke S. Early Adversity and Self-Critical Perfectionism in Chronic Fatigue Syndrome (doctoraatsproefschrift). Leuven: Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen, KU Leuven; 2013.
8. Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8(1):22-32.
9. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, et al. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol* 2011;87(2):183-94.
10. Van Houdenhove B, Van Den Eede F, Luyten P. Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a 'crash' in the stress system? *Med Hypotheses* 2009;72(6):701-5.
11. Van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom* 2004;73(5):267-75.
12. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, et al. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30(10):1010-6.
13. Kempke S, Van Houdenhove B, Luyten P, et al. Unraveling the role of perfectionism in chronic fatigue syndrome: is there a distinction between adaptive and maladaptive perfectionism? *Psychiatry Res* 2011;186(2-3):373-7.
14. Luyten P, Kempke S, Van Wambeke P, et al. Self-critical perfectionism, stress generation, and stress sensitivity in patients with chronic fatigue syndrome: relationship with severity of depression. *Psychiatry* 2011;74(1):21-30.
15. Moss-Morris R, Spence MJ, Hou R. The pathway from glandular fever to chronic fatigue syndrome: can the cognitive behavioural model provide the map? *Psychol Med* 2010;41(5):1099-107.
16. Kempke S, Van Den Eede F, Schotte C, et al. Prevalence of DSM-IV Personality Disorders in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A Controlled Study. *Int J Behav Med* 2013;20(2):219-228.
17. Van Campen E, Van Den Eede F, Moorkens G, et al. Use of the Temperament and Character Inventory (TCI) for

- assessment of personality in chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics* 2009;50(2):147-54.
18. Van Houdenhove B, Bruyninckx K, Luyten P. In search of a new balance. Can high "action-proneness" in patients with chronic fatigue syndrome be changed by a multidisciplinary group treatment? *J Psychosom Res* 2006;60(6):623-5.
19. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993;28(1-2):76-81.
20. Kudielka BM, Wust S. Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity. *Stress* 2010;13(1):1-14.
21. Kempke S, Luyten P, Claes S, et al. Self-critical perfectionism and its relationship to fatigue and pain in the daily flow of life in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychol Med* 2013;43(5):995-1002.
22. Kempke S, Luyten P, Van Houdenhove B, et al. Self-esteem mediates the relationship between maladaptive perfectionism and depression in chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* 2011;30(12):1543-8.
23. Kempke S, Goossens L, Luyten P, et al. Predictors of outcome in a multi-component treatment program for chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 2010;126(1-2):174-9.
24. Kempke S, Luyten P, Claes S, et al. The Prevalence and Impact of Early Childhood Trauma in Chronic Fatigue Syndrome. *J Psychiatr Res* 2013;47(5):664-9.
25. Van Houdenhove B, Luyten P, Egle UT. The role of childhood trauma in chronic pain and fatigue. In: VL Banyard & KA Kendall-Tackett (Eds). *Trauma and physical health. Understanding the effects of extreme stress and of psychological harm* (pp. 37-64). London/New York: Routledge; 2009.
26. Van Houdenhove B, Neerincx E, Lysens R, et al. Victimization in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in tertiary care: a controlled study on prevalence and characteristics. *Psychosomatics* 2001;42(1):21-8.
27. Heim C, Nater UM, Maloney E, et al. Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: association with neuroendocrine dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(1):72-80.
28. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(6):434-45.
29. Luyten P, Van Houdenhove B, Lemma A, et al. An attachment and mentalization-based approach to functional somatic disorders. *Psychoanal Psychother; in druk*.
30. Szyf M, Bick J. DNA Methylation: A Mechanism for Embedding Early Life Experiences in the Genome. *Child Dev* 2013;84(1):49-57.


Te ontdekken op neuron.be

NAHder belicht: onderzoek naar het vormgeven van specifieke ondersteuning aan mensen met niet-aangeboren hersenletsel (NAH)



In 'NAHder belicht' streven **Mabel Jongkind** en **Hennie van Rijn** naar een NAH-specifiek model voor zorg en ondersteuning aan de hand van vier concepten: het vraagconcept, het omgevingsconcept, het begeleidingsconcept en het scholingsconcept. In dit artikel leest u een korte samenvatting van beide boeken.





Quetiapine EG[®]
Olanzapine EG[®]
Olanzapine Instant EG[®]
Risperidone EG[®]
Amisulpride EG[®]

EG
a member of the Stada Group

*Leader in
generic
medicines*

Sipralexa®

escitalopram

NIEUW

Nu beschikbaar in 98 tabletten

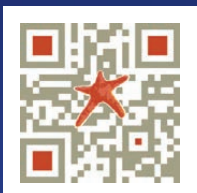
**Goedkoper* voor de
patiënt en het RIZIV !**

Publieksprijs	
10 mg x 28	24,89 €
10 mg x 56	35,82 €
10 mg x 98	57,71 €
20 mg x 28	35,82 €
ODIS 10 mg x 30	26,19 €
ODIS 10 mg x 60	37,92 €



* per tablet, ten opzichte van Sipralexa®
in verpakking van 28 en 56 tabletten

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Sipralexa 10 mg – 20 mg filmomhulde tabletten. Sipralexa Odis 10 mg orodispergeerbare tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke filmomhulde tablet bevat respectievelijk 10 mg of 20 mg escitalopram (in oxalaatvorm). Elke orodispergeerbare tablet bevat 10 mg escitalopram. **FARMACEUTISCHE VORM** Filmomhulde tabletten. Orodispergeerbare tabletten. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Behandeling van depressieve episodes. Behandeling van paniekstoornis met of zonder agorafobie. Behandeling van sociale angststoornis (sociale fobie). Behandeling van gegeneraliseerde angststoornis. Behandeling van obsessieve-compulsieve stoornis. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** De veiligheid van doses van meer dan 20 mg per dag werd niet aangetoond. Sipralexa filmomhulde tabletten worden toegediend als éénmalige dosis per dag en mag met of zonder voedsel worden ingenomen. Sipralexa Odis wordt toegediend als éénmalige dosis per dag en moet zonder voedsel worden ingenomen. De tablet dient op de tong te worden geplaatst, waar deze snel uiteenvalt en zonder water kan worden ingeslikt. De orodispergeerbare tablet is broos en moet met voorzichtigheid worden behandeld. De tablet heeft geen breukstreep en kan niet in gelijke doses worden verdeeld. De dosis van 5 mg moet worden toegediend onder de vorm van filmomhulde tabletten of druppels voor oraal gebruik, oplossing. De orodispergeerbare tablet is de aangewezen vorm voor patiënten die moeilijkheden hebben om gebruikelijke tabletten in te slikken of wanneer geen drinken voor handen is. Depressieve episodes: De gebruikelijke dosis is éénmaal 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg per dag. Gewoonlijk wordt de antidepressieve respons na 2-4 weken bereikt. Na het verdwijnen van de symptomen, is nog een behandeling van minstens 6 maanden vereist voor consolidatie van de respons. Paniekstoornis met of zonder agorafobie: Aanbevolen wordt om tijdens de 1ste week een aanvangsdosis van 5 mg toe te dienen en de dosering daarna op te voeren tot 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag de dosis nog verder worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. De maximale doeltreffendheid wordt na ongeveer 3 maanden bereikt. De behandeling duurt meerdere maanden. Sociale angststoornis: De gebruikelijke dosis is 10 mg éénmaal per dag. Normaal zijn 2-4 weken nodig om de symptomen te verlichten. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag nadien deze dosis worden verlaagd tot 5 mg of verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Sociale angststoornis is een ziekte met een chronisch verloop en daarom wordt een behandeling gedurende 12 weken aanbevolen om de respons te consolideren. Lange termijn behandeling van responders werd onderzocht over 6 maanden en kan voor een patiënt individueel overwogen worden om herval te vermijden; het nut van de behandeling moet op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden. Sociale angststoornis is een welbepaalde diagnostische term voor een specifieke aandoening, welke niet mag worden verward met overdreven verlegenheid. Farmacotherapie is enkel aangewezen wanneer de aandoening de professionele en sociale activiteiten significant bemoeilijkt. De plaats van deze behandeling vergeleken met cognitieve gedragstherapie werd niet bepaald. Farmacotherapie maakt deel uit van een algemene therapeutische strategie. Gegeneraliseerde angststoornis: De aanvangsdosis is éénmaal 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, mag deze dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag. Lange-termijn behandeling bij responders werd gedurende minstens 6 maanden onderzocht bij patiënten die 20 mg/dag toegediend kregen. De voordelen van de behandeling en de dosis moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden. Obsessieve-compulsieve stoornis: De aanvangsdosis is éénmaal 10 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg per dag. Gezien obsessieve compulsieve stoornis een chronische aandoening is, moeten patiënten voldoende lang behandeld worden om te verzekeren dat ze symptoomvrij zijn. De voordelen van de behandeling en de dosis moeten op regelmatige tijdstippen opnieuw geëvalueerd worden. Oudere patiënten (> 65 jaar): Een beginndosis is 5 mg éénmaal per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag deze dosis verhoogd worden tot maximaal 10 mg per dag. De doeltreffendheid van Sipralexa en Sipralexa Odis in sociale angststoornis werd in deze populatie niet onderzocht. Kinderen en adolescenten (< 18 jaar) Sipralexa en Sipralexa Odis dienen niet te worden gebruikt in de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Verminderde nierfunctie: Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig nierfalen (CL_{CR} lager dan 30 ml/min). Verminderde leverfunctie: Een beginndosis van 5 mg per dag gedurende de eerste twee weken van de behandeling wordt aanbevolen bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag de dosis verhoogd worden tot 10 mg per dag. Voorzichtigheid en een extra zorgvuldige titratie van de dosis wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Trage metabolisatoren van CYP2C19: Voor patiënten, gekend als trage metabolisatoren met betrekking tot CYP2C19, wordt een beginndosis van 5 mg per dag gedurende de eerste twee weken van de behandeling aanbevolen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt mag de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag. Waargenomen discontinueringssymptomen bij het stoppen van de behandeling: Abrupt stoppen moet vermeden worden. Bij het stoppen van de behandeling met escitalopram moet de dosis progressief worden afgebouwd over een periode van minstens één tot twee weken, teneinde het risico op discontinueringssymptomen te verminderen. Als onverdraaglijke symptomen optreden als gevolg van een dosisverlaging of van het stoppen van de behandeling, kan een hervatten van de voorheen voorgeschreven dosis worden overwogen. Daarna kan de arts de dosis aan een geleidelijker tempo verder verlagen. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor escitalopram of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdige behandeling met niet selectieve, irreversibele mono-amino-oxidase inhibitoren (MAO-remmers) is tegenaangewezen wegens het risico op optreden van een serotoninesyndroom gepaard met agitatie, tremor, hyperthermie, enz. De combinatie van escitalopram met reverseerbare MAO-A inhibitoren (vb. moclobemide) of de reverseerbare niet selectieve MAO inhibitor, linezolid, is tegenaangewezen wegens het risico op optreden van een serotoninesyndroom. Patiënten met een gekend QT-intervalverlenging en een aangeboren verlengd QT-syndroom. Het gebruik van escitalopram met andere geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze het QT-interval verlengen. **BIJWERKINGEN** Ongewenste effecten zijn het frequentst tijdens de eerste of tweede week van de behandeling en nemen gewoonlijk in ernst en frequentie af bij het voortzetten van de behandeling. De bijwerkingen die gekend zijn voor de SSRI's en die ook werden gerapporteerd voor escitalopram zowel in de placebo gecontroleerde klinische studies als de spontane post-marketing bijwerkingen worden hierna weergegeven volgens orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn overgenomen van de klinische studies; deze zijn niet placebo-gecorrigeerd. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) of ongekend (kan niet worden ingeschat aan de hand van de beschikbare gegevens). Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen: ongekend: trombocytopenie. Immunsysteem-aandoeningen: zelden: anafylactische reactie. Endocriene aandoeningen: ongekend: niet aangepaste ADH secretie. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: vaak: verminderde eetlust, verhoogde eetlust, gewichtstoename. Soms: gewichtsafname. Ongekend: hyponatriëmie, anorexie. Psychische stoornissen: vaak: angst, rusteloosheid, abnormale dromen. Vrouw en man: verminderd libido. Vrouw: anorgasmie. Soms: bruxisme, agitatie, zenuwachtigheid, paniekaanval, verwarde toestand. Zelden: agressie, depersonalisatie, hallucinatie. Ongekend: manie, zelfmoordgedachten, zelfmoordgedrag. Zenuwstelsel-aandoeningen: vaak: insomnie, somnolentie, duizeligheid, paresthesiën, tremor. Soms: smaakstoornis, slaapstoornis, syncope. Zelden: serotoninesyndroom. Ongekend: dyskinesie, bewegingsstoornis, convulsie, psychomotorische rusteloosheid/akathisie. Oogaandoeningen: soms: mydriase, gezichtsstoornis. Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: soms: tinnitus. Hartaandoeningen: soms: tachycardie. Zelden: Bradycardie. Ongekend: electrocardiogram verlengd QT, ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes. Bloedvat-aandoeningen: ongekend: orthostatische hypotensie. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen: vaak: sinusitis, geeuwen. Soms: epistaxis. Maagdarmstelsel-aandoeningen: zeer vaak: nausea; vaak: diarree, obstipatie, braken, droge mond. Soms: gastrointestinale hemorrhagiën (waaronder rectale hemorrhagie). Lever- en galaandoeningen: ongekend: hepatitis, abnormale leverfunctietesten. Huid- en onderhuid-aandoeningen: vaak: verhoogd zweten. Soms: urticaria, alopecia, rash, pruritus. Ongekend: ecchymose. Angio-oedeem. Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: vaak: arthralgie, myalgie. Nier- en urineweg-aandoeningen: ongekend: urineretentie. Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: vaak: man: Ejaculatiestoornis, impotentie. Soms: vrouw: metrorragie, menorragie. Ongekend: galactorroe. Man: priapisme. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vaak: vermoeidheid, koorts. Soms: oedeem. Deze effecten werden gerapporteerd voor de therapeutische klasse van de SSRI's. Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag werden gerapporteerd tijdens de behandeling met escitalopram of kort na het onderbreken van de behandeling. Breuken: Epidemiologische studies, in hoofdzaak uitgevoerd bij patiënten van minstens 50 jaar, tonen een verhoogd risico van botbreuken bij patiënten die behandeld worden met SSRI's en tricyclische antidepressiva. Het mechanisme dat dit risico veroorzaakt, is niet gekend. Discontinueringssymptomen die werden gezien na het stoppen van de behandeling: Stopzetten van SSRI's/SNRI's (vooral indien abrupt) leidt over het algemeen tot het optreden van discontinueringssymptomen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesiën en elektrische shock gewaarwordingen), slaapstoornissen (waaronder insomnie en intens dromen), agitatie of angst, nausea en/of braken, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpaties, emotionele instabiliteit, irritabiliteit en visuele stoornissen zijn de vaakst gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze bijwerkingen licht tot matig en van voorbijgaande aard, doch bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of voortduren. Vandaar dat het aangewezen is een graduele afbouw door geleidelijke dosisvermindering te overwegen als de escitalopram behandeling niet langer nodig wordt geacht (zie rubriek "Doserings- en wijze van toediening"). QT intervalverlenging: Gevallen van QT-intervalverlenging en ventriculaire aritmieën waaronder Torsade de Pointes werden gerapporteerd sedert het begin van commercialisering, hoofdzakelijk bij vrouwelijke patiënten, bij patiënten met hypokaliëmie en met een vooraf bestaand verlengd QT-interval of met andere hartaandoeningen (zie rubriek "Contra-indicaties"). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** H. Lundbeck A/S. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Sipralexa 10 mg filmomhulde tabletten: BE238971. Sipralexa 20 mg filmomhulde tabletten: BE238953. Sipralexa Odis 10 mg orodispergeerbare tabletten: BE369171. **DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST** 10/2012.



www.lundbeck.be



Motivatie vormt de motor van gedragsverandering in de behandeling van patiënten met schizofrenie. In deze bijdrage schetsen we op basis van de zelfdeterminatietheorie een aantal wetenschappelijke inzichten over het motivatieproces in het aangaan van een actieve levensstijl bij patiënten met schizofrenie. Verder worden in dit artikel praktische aanbevelingen toegelicht over de wijze waarop de hulpverlener de motivatie tot het aangaan van een actieve levensstijl kan aanwakkeren.

RECENTE WETENSCHAPPELIJKE EVIDENTIE EN PRAKTISCHE AANBEVELINGEN

HET BELANG VAN AUTONOME MOTIVATIE IN HET AANGAAN VAN EEN ACTIEVE LEVENSTIJL BIJ PATIËNTEN MET SCHIZOFRENIE

Davy Vancampfort,
Amber De Herdt, Marc De Hert,
Pascal Sienaert, Sabine Wyckaert,
Michel Probst
UPC KU Leuven, campus Kortenberg

Inleiding

Een actieve levensstijl leidt tot een betere fysieke en geestelijke levenskwaliteit bij patiënten met schizofrenie (1-3). Slechts een kleine minderheid van de patiënten voldoet echter aan de minimum gezondheidsaanbeveling van 150 minuten beweging per week aan matige intensiteit (4, 5). Het gebrek aan motivatie om aan deze beweegrichtlijn te voldoen heeft twee belangrijke oorzaken. Ten eerste zorgen negatieve en depressieve symptomen ervoor dat patiënten minder geïnteresseerd zijn of de voordelen van bewegen als minder prioritair beschouwen (6). Ten tweede voelen patiënten met schizofrenie zich vaak niet competent genoeg voor deze richtlijnen. Ze maken zich zorgen omtrent hun slechte fysieke conditie en daarmee gepaard gaande lichamelijke klachten, hebben een verminderd zelfvertrouwen en willen nieuwe faalervaringen vermijden (7, 8). Vanwege de gebrekkige motivatie van patiënten met schizofrenie om een actieve levensstijl aan te gaan en deze te behouden, verdiepten recent verschillende onderzoeksgroepen zich in de motieven van patiënten met schizofrenie om te bewegen (9-12). In deze bijdrage willen we aan deze oproep tegemoetkomen door het belang van de zelfdeterminatietheorie (ZDT) (13, 14) in het aangaan en behouden van een actieve levensstijl aan te tonen aan de hand van eigen recente onderzoeksbevindingen (15).

Een actieve levensstijl leidt tot een betere fysieke en geestelijke levenskwaliteit bij patiënten met schizofrenie.

Vanuit het perspectief van de ZDT wordt verondersteld dat individuen verschillende redenen kunnen hebben waarom ze zich inzetten voor en volharden in een bepaalde bewegingsactiviteit. Intrinsieke motivatie verwijst naar het uitvoeren van de activiteit vanwege de activiteit zelf. Men zet zich in met het oog op het plezier en de

inherente voldoening van het bewegen. Intrinsiek gedrag wordt dan ook beschouwd als het prototype van autonoom, zelfbepalend of vrijwillig functioneren (13, 14). Het aangaan van een actieve levensstijl vereist echter veel discipline, en schenkt niet altijd dezelfde voldoening, waardoor patiënten ook extrinsieke motieven kunnen hebben om actief te zijn of te blijven. Bij extrinsieke motivatie is het gedrag afhankelijk van een doel dat buiten de activiteit zelf gelegen is.

De ZDT onderscheidt verschillende types van extrinsieke motivatie, die verschillen in de mate van ervaren psychologische vrijheid of autonomie. Externe regulatie omvat de minst autonome vorm van extrinsieke motivatie en verwijst naar gedrag dat gesteld wordt om beloningen te verkrijgen, straf te ontlopen, of aan externe verwachtingen te voldoen. Een voorbeeld van externe regulatie is een patiënt die fysiek actief is om erkenning van de hulpverlener te krijgen. Daarnaast kunnen patiënten zichzelf ook onder druk zetten. Schuld-, schaamte- en angstgevoelens of de drang om de eigenwaarde te verhogen zijn kenmerkend voor een geïntrojecteerde

regulatie. Ten slotte wordt er nog een derde type extrinsieke motivatie onderscheiden. Wanneer een patiënt er bijvoorbeeld vrijwillig voor kiest om meer te bewegen, ook wanneer hij dit op zich niet boeiend vindt, omdat hij inziet dat een actieve levensstijl een belangrijke lichamelijke, geestelijke en sociale meerwaarde biedt in het dagelijkse functioneren. Hierdoor zal hij zich kunnen identificeren met de persoonlijke relevantie van dit gedrag. Dit type extrinsieke motivatie wordt dan ook geïdentificeerde regulatie genoemd. Binnen ZDT vallen intrinsieke en geïdentificeerde regulatie onder de noemer 'autonome motivatie', omdat patiënten het gevoel hebben zelf aan de basis van hun gedrag te liggen en ze hierdoor persoonlijke verantwoordelijkheid kunnen opnemen voor hun eigen proces (= willen). Externe en geïntrojecteerde regulatie zijn eerder gecontroleerde vormen van motivatie, omdat (interne of externe) druk hier aan de basis ligt van het gedrag (= moeten).

Indien hulpverleners het therapeutische proces van hun patiënten wensen te bevorderen, moeten ze niet koste wat het kost de intrinsieke motivatie verhogen en

noodzakelijkerwijs vermijden om in te spelen op de extrinsieke motivatie. Ze kunnen ook bepaalde types van extrinsieke motivatie proberen aan te wakken, door bijvoorbeeld het persoonlijke nut van meer beweging aan te tonen.

Uitgebreid onderzoek bij de algemene bevolking heeft aangetoond dat er heel wat wetenschappelijke evidentie is voor het belang van ZDT in het aangaan en behouden van een actieve levensstijl (16). Aangezien patiënten met schizofrenie minder fysiek actief zijn, is het interessant om na te gaan of meer autonome motieven ook hier gepaard gaan met een meer actieve levensstijl.

Zelfdeterminatie en fysieke activiteit bij schizofrenie: eigen onderzoekbevindingen

In totaal namen 129 patiënten (44 vrouwen) uit 13 centra in Vlaanderen (zie dankbetuigingen) deel aan onze studie (15). De patiënten hadden een gemiddelde (\pm SD) leeftijd van $40,6 \pm 12,7$ jaar en een gemiddelde (\pm SD) *Body Mass Index* (BMI) van $27,4 \pm 4,7$. 68 patiënten (55,7%) waren ambulant in behande-

Tabel 1: Pearson-correlaties tussen fysieke activiteit (IPAQ) en motivatie (BREQ-2) (n = 129).

	IPAQ wandelen	IPAQ matige intensiteit	IPAQ hoge intensiteit	IPAQ totaal
Amotivatie	-0,34**	-0,29*	-0,20*	-0,44**
Externe regulatie	-0,16	-0,22*	-0,14	-0,28**
Geïntrojecteerde regulatie	0,05	-0,14	-0,07	-0,07
Autonome regulatie	0,47**	0,29**	0,35**	0,57**

* P<0.01; ** P<0.001, IPAQ = International Physical Activity Questionnaire.

Tabel 2: Verschillen in motivatie tussen residentiële en ambulante patiënten.

	Residentieel (n = 60)	Ambulant (n = 69)	p-waarde
Amotivatie	0,5 \pm 0,9	0,5 \pm 0,73	0,84
Externe regulatie	0,6 \pm 0,9	1,0 \pm 0,9	0,049*
Geïntrojecteerde regulatie	0,7 \pm 0,7	1,1 \pm 0,9	0,03*
Autonome regulatie	2,6 \pm 0,8	2,6 \pm 0,9	0,99

Ongepaarde t-toetsen met significantie-niveau vastgelegd op P < 0,05.

ling, 16 patiënten bevonden zich in hun eerste episode (13,1%). De patiënten werden onderverdeeld volgens een lager (n = 86) (geen diploma, lager onderwijs, beroeps- of technisch middelbaar onderwijs) en een hoger (n = 43) opleidingsniveau (algemeen middelbaar onderwijs, hogeschool, universiteit). Alle patiënten vulden zowel de Nederlandse versie van de *Behavioral Regulation in Exercise Questionnaire-2* (BREQ-2) (17) als de *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ)-korte versie in (18). De BREQ-2 (17) evalueert de motieven tot beweging aan de hand van het continuum van de ZDT, terwijl de IPAQ peilt naar fysieke activiteiten die de laatste zeven dagen werden uitgevoerd. De gegevens van de IPAQ (18) werden samengevat in drie factoren: (a) het aantal minuten wandelen per week, (b) het aantal minuten fysieke activiteit aan matige intensiteit per week, en (c) het aantal minuten fysieke activiteit aan hoge intensiteit per week. De geïnccludeerde patiënten waren $302,8 \pm 218,2$ min per week fysiek actief. Meer specifiek wandelden ze $186,0 \pm 144,3$ min per week, deden ze $83,9 \pm 119,1$ min per week inspanning aan matige intensiteit en $32,9 \pm 65,7$ min per week inspanning aan hoge intensiteit.

Verbanden tussen motivatie en fysieke activiteit bij patiënten met schizofrenie

Om een beter beeld te krijgen van welke fysieke activiteitsvariabelen een verband vertonen met specifieke motivationale types, werden er Pearson-correlaties berekend (**Tabel 1**). De factoren 'amotivatie' en 'autonome regulatie' correleerden respectievelijk negatief en positief met alle IPAQ-variabelen, terwijl de 'geïntrojecteerde regulatie' niet correspondeerde met eender welke IPAQ-score. De externe regulatie was niet gecorreleerd met de gemiddelde wandeltijd per week en de mate van inspanningen aan hoge intensiteit, maar toonde wel een negatief

verband met inspanning aan matige intensiteit.

Verschillen in motivatie tussen mannen en vrouwen, hoger en lager opleidingsniveau, volgens de context van behandeling en ziektestadium

Er werden geen verschillen in motivatiestijlen gevonden tussen mannen en vrouwen, tussen diegenen met een hoger en lager opleidingsniveau en tussen diegenen in hun eerste episode en zij die reeds een episode hadden doorgemaakt (data niet weergegeven). Ambulante patiënten waren echter meer extern gereguleerd en vertoonden meer geïntrojecteerde regulatie dan residentieel opgenomen patiënten (**Tabel 2**).

Er werden geen verschillen in motivatiestijlen gevonden tussen mannen en vrouwen, tussen diegenen met een hoger en lager opleidingsniveau en tussen diegenen in hun eerste episode en zij die reeds een episode hadden doorgemaakt (data niet weergegeven).

Discussie

Algemene bevindingen

Deze multi-centrische, cross-sectionele studie toont aan dat patiënten met schizofrenie die aangeven meer autonoom gemotiveerd te zijn ook rapporteren meer te bewegen. Dit verband was het sterkst voor het aantal minuten wandelen per week. Het is echter belangrijk op te merken dat intrinsieke motivatie op zich niet voldoende is om op langere termijn fysiek actief te blijven (19, 20). De hulpverlener dient er zich van bewust te zijn dat het behouden van een actieve levensstijl heel wat inspanning van de patiënt vergt, vooral in het blijvend

omgaan met mentale, fysieke en sociale beperkingen (5). Vandaar dat het begrijpen en erkennen van de individuele mentale, fysieke en sociale voordelen even belangrijk is voor de patiënt als het bewegen zelf omwille van de plezierbeleving. Een tweede doelstelling van ons onderzoek (15) was na te gaan of er verschillen in motieven tot bewegen terug te vinden zijn volgens geslacht, opleidingsniveau, therapeutische setting en naargelang de episode. Er werden enkel significante verschillen gesignaleerd tussen residentieel en ambulante patiënten. Ambulante patiënten ervaren meer externe, geïntrojecteerde motieven, of m.a.w. ze bewegen meer vanuit een schuld- of schaamtegevoel. Een mogelijke verklaring is waarschijnlijk de verschillende omgevingscontext. Het zou kunnen dat ambulante patiënten meer druk ervaren vanuit de omgeving, zijnde de familie, vrienden en hulpverleners die minder tijd en mogelijkheden hebben. Schuld en schaamte ontstaan dan vaak wanneer ze niet volledig de verwachtingen van hun omgeving kunnen inlossen. Meer onderzoek is echter nodig om deze ongelijkheden in motivatie tussen residentieel en ambulante patiënten te kunnen verklaren.

Praktische implicaties

Aangezien onze studie (15) aantoonde dat meer autonoom gemotiveerde patiënten meer bewegen, dient er in de dagelijkse praktijk, en vooral in de ambulante contexten, meer aandacht uit te gaan naar het stimuleren van autonome motivatie. Een belangrijke vaststelling bij de algemene bevolking is hier echter dat de kans op levenslang bewegen het grootst is bij intrinsieke motivatie, maar dat de autonome vormen van extrinsieke motivatie ook gedrag op lange termijn voorspellen (14). Hoewel meer gecontroleerde vormen van motivatie op korte termijn soms even sterke effecten opleveren als de meer autonome vormen, is de superioriteit van deze autonome vormen op lange termijn onmiskenbaar. De

ZDT stelt dat indien de hulpverlener het bewegingspatroon van patiënten op termijn blijvend aanpast, men zowel voor de individuele begeleiding als het beleid in elke setting rekening dient te houden met drie basisnoden: (a) de nood aan autonomie, (b) de nood aan een gevoel van competentie en (c) de nood aan relationele verbondenheid. Autonomie betekent dat de patiënt in het veranderen van de levensstijl een gevoel van psychologische vrijheid en keuze ervaart. Competentie wil zeggen dat de patiënt zich bekwaam voelt om een gewenst doel te bereiken. Relationele verbondenheid verwijst naar het ervaren van warme relaties met anderen en het zich opgenomen voelen in een breder sociaal netwerk. Als aan deze behoeften is voldaan, hebben patiënten met schizofrenie de meest grote kans om hun autonome motivatie te ontwikkelen.

Het zich inleven in de beweegsituatie van de patiënt is essentieel, vermits er op die manier informatie en keuzes kunnen worden aangeboden op maat van de patiënt.

Aandacht voor autonomie

Autonomie-ondersteunend werken omvat verschillende componenten, waarvan empathie de kern vormt. Als patiënten zich goed begrepen voelen, zullen ze op een meer vrijwillige basis verandering nastreven. Autonomie-ondersteunende hulpverleners proberen vanuit een nieuwsgierige en geïnteresseerde houding het perspectief van de patiënt te begrijpen. Het zich inleven in de beweegsituatie van de patiënt is essentieel, vermits er op die manier informatie en keuzes kunnen worden aangeboden op maat van de patiënt. De nood aan autonomie kan men als hulpverlener ook be-

werkstellingen door tijd te nemen om het beweeggedrag en de barrières te exploreren en door het aanbieden van verschillende beweegopties. Dan komt het erop neer dat de hulpverlener vermijdt controlerend over te komen. Men kan op zoek gaan naar voor- en nadelen van het huidige sedentaire gedrag en de voor- en nadelen van het veranderen van het beweeggedrag. De hulpverlener dient een patiënt dan ook inspraak te geven in de te ondernemen stappen. Daarnaast vermijdt de hulpverlener zoveel mogelijk uitdrukkingen zoals 'je moet'. Deze worden vervangen door bijvoorbeeld 'je zou ook kunnen...', 'heb je er al aan gedacht om...' enzovoort. De principes van de motiverende gespreksvoering (21) kunnen hier een leidraad zijn.

Aandacht voor competentie

Voordat de patiënt actie onderneemt, is het essentieel dat er een stevige houvast of vaste structuur wordt geboden, opdat de patiënt weet wat er van hem verwacht wordt en hoe daaraan te beantwoorden. Het gebruik van cognitief gedragstherapeutische technieken kan helpen om een gedragsverandering te structureren. Zo wordt bijvoorbeeld dankzij een topografische analyse van het beweeggedrag een schematische voorstelling opgebouwd van mogelijke oorzaken en gevolgen van een sedentaire levensstijl. Dit zal niet enkel het probleeminzicht doen groeien, maar het biedt de patiënt ook een houvast waarop hij kan terugvallen wanneer hem het nut of het doel van veranderen hem niet langer duidelijk is. Wij raden de hulpverlener aan om zeker in de beginfase bijvoorbeeld stappentellers ter beschikking te stellen die het beweeggedrag in kaart kunnen brengen. Verkies hiervoor een betrouwbare stappenteller, zoals *Yamax Digiwalker* (SW-200) of de *Omron Walking Style One* (HJ-152). Verder is het belangrijk dat de hulpverlener gelooft in de groeimogelijkheden van de patiënt en ook het nodige vertrouwen uitstraalt. Patiënten

Doelen die haalbaar zijn, maar tevens een uitdaging vormen, bieden de grootste kans op gedragsverandering.

hebben minder geloof in hun eigen kunnen naarmate hulpverleners een meer cynische houding aannemen. De hulpverlener kan een gevoel van competentie en succes ook stimuleren door middel van het behalen van korte- en langetermijndoelen. Belangrijk hierbij is om realistische doelen te formuleren. Een vuistregel die vaak wordt gehanteerd: doelen waarvoor iemand zichzelf 70% slaagkans geeft, leiden over het algemeen tot het meest doelgerichte gedrag. Met andere woorden, doelen die haalbaar zijn, maar tevens een uitdaging vormen, bieden de grootste kans op gedragsverandering. De stappenteller kan eveneens gebruikt worden in het uitwerken van een opbouwschema. Meet de stappen van de patiënt gedurende een week, en bepaal vervolgens het doel voor de komende week, bijvoorbeeld gemiddeld 100 stappen per dag extra zetten. Stel samen met de patiënt wekelijks dergelijke realistische doelstellingen op. Bekijk samen met hem op welke manieren het aantal stappen kan worden verhoogd. Ga na welke sterke kanten de patiënt heeft en hoe deze kunnen worden aangewend om met hindernissen om te gaan. Een concreet stappenplan laat toe om via kleine succeservaringen te evolueren naar grotere gedragsveranderingen, daarbij kan men de patiënt concrete werkpunten en tips geven bij moeilijkheden. Tot slot is het belangrijk dat hulpverleners succeservaringen beklemtonen en dat ze samen met de patiënt op zoek gaan naar voldoende

strategieën voor het omgaan met stressmomenten die mogelijke terugval uitlokken.

Aandacht voor verbondenheid

De verbondenheid versterkt men door als hulpverlener de patiënt het gevoel te geven dat hij of zij aanvaard wordt. De hulpverlener zorgt er bijvoorbeeld voor dat hij/zij op geen enkel moment of op geen enkele manier veroordelend overkomt, verbaal of non-verbaal. De principes van het actief luisteren dienen hierbij als hulpmiddel: (a) ga als hulpverlener expliciet na of men de boodschap van de patiënt hebt begrepen, zowel qua inhoud als gevoel; (b) herhaal regelmatig wat de patiënt zegt, stel vragen tot verduidelijking, uitwijding, maak regelmatig oogcontact. De principes van de motiverende gespreksvoering (21) kunnen ook hier een leidraad vormen. In een ambulante instelling kan eveneens volstaan worden aan de behoefte van relationele verbondenheid, bijvoorbeeld via het inrichten van beweeggroepen. In een ambulante setting kan eveneens gezocht worden naar een beweegpartner. We verwijzen de lezer uit Vlaanderen en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest bijvoorbeeld naar de website <http://www.sportgenoten.be/>.

Conclusie

Dit onderzoek (15) toont aan dat patiënten met schizofrenie die meer autonoom gemotiveerd zijn meer bewegen. Op deze manier onderschrijft deze bijdrage het belang van het aanwenden van de principes van de zelfdeterminatie wanneer we patiënten met schizofrenie willen motiveren tot een actieve levensstijl. De hulpverlener dient een omgeving te stimuleren waarin de patiënt zich autonoom, competent en verbonden voelt.

Dankwoord

De auteurs willen de volgende centra uitdrukkelijk danken voor hun medewerking aan deze studie: (a) PC Sint-Amandus, Beernem; (b) PSC Sint-Alexius, Elsene; (c) PZ Sint-Norbertus, Duffel; (d) UPC KU Leuven, campus Kortenberg, Kortenberg; (e) APZ Sint-Lucia, Sint-Niklaas; (f) PC OLVrouw van Vrede, Menen, België; (g) PC Bethanië, Zoersel; (h) PZ Asster, campus Melveren, Melveren; (i) PC Sint-Jan-Baptist, Zelzate; (j) UPC Sint-Kamillus, Bierbeek; (k) OPZ, Rekem; (l) PZ Heilig Hart, leper; (m) PZ Sint-Alexius, Grimbergen.

Referenties

1. Vancampfort D, Probst M, van Winkel R, et al. De therapeutische waarde van bewegen voor mensen met schizofrenie. *Tijdschr Psychiatr* 2010;52(8):565-74.
2. Vancampfort D, Probst M, Knapen J, et al. Lichaamsgerichte werkvormen binnen de psychomotorische therapie voor mensen met schizofrenie: een literatuuronderzoek. *Tijdschr Psychiatr* 2011;53(8):531-41.
3. Vancampfort D, Probst M, Knapen J, et al. Evidentie en aangrijpingspunten voor psychomotorische therapie bij mensen met schizofrenie. In: De Hert M, De Wachter D, Pieters G, Van Bouwel L, Vermote R. (Eds.). *Fervet Opus. Actuele trends in de geestelijke gezondheidszorg*. Berchem: EPO 2011:413-22.
4. Vancampfort D, De Hert M, Skjaerven LH, et al. International Organization of Physical Therapy in Mental Health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardio-metabolic risk in patients with schizophrenia. *Disabil Rehabil* 2012;34(1):1-12.

5. Vancampfort D, Knapen J, Probst M, et al. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125(5):352-62.
6. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, et al. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia. *Psychiatr Res* 2013;207:25-32.
7. Vancampfort D, Probst M, Sweers K, et al. Relationship between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self-perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123(6): 423-30.
8. Vancampfort D, De Hert M, Maurissen K, et al. Physical activity participation, cardio-respiratory fitness and self-esteem in patients with schizophrenia with high and low physical self perception. *Int J Ther Rehabil* 2011;18(4): 222-29.
9. Vancampfort D, Knapen J, Rutten L, Aerts L, et al. Motiveren tot bewegen binnen de psychomotorische therapie. In: Simons J. (Eds.), *Actuele thema's uit de psychomotorische therapie*. Leuven: Acco 2009,11-40.
10. Medalia A, Brekke J. In search of a theoretical structure for understanding motivation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010;36(5):912-18.
11. Beebe LH, Smith K, Burk R, et al. Motivational intervention increases exercise in schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *Schizophr Res* 2012;135(1-3): 204-5.
12. Green MF, Helleman G, Horan WP, et al. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(12):1216-24.
13. Deci EL, Ryan RM. *Intrinsic motivation and self-determination in human behaviour*. New York: Plenum Press; 1985.
14. Deci EL, Ryan RM. The "what" and "why" of goal pursuits: Human needs and the self-determination of behavior. *Psychol Inquiry* 2000;11:227-68.
15. Vancampfort D, De Hert M, Vansteenkiste M, et al. The importance of self-determined motivation towards physical activity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Res* 2013; doi: 10.1016/j.psychres.2013.10.004.
16. Teixeira PJ, Carraga EV, Markland D, et al. Exercise, physical activity, and self-determination theory: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012;9:78.
17. Markland D, Tobin V. A modification to the behavioural regulation in exercise questionnaire to include an assessment of amotivation. *J Sport Exerc Psychol* 2004; 26:191-6.
18. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-95.
19. Mullan E, Markland D. Variations in self-determination across the stages of change for exercise in adults. *Motivation and Emotion* 1997;21:349-62.
20. Edmunds J, Ntoumanis N, Duda J. A test of self-determination theory in the exercise domain. *J Appl Social Psychol* 2006;36:2240-65.
21. Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: helping people change*. 3de editie. New York: The Guilford Press; 2013.

Neurologische en psychiatrische bijwerkingen van mefloquine

De FDA heeft de medische gemeenschap gewaarschuwd voor het gebruik van het antimalariamiddel mefloquine en meer bepaald voor de **neurologische en psychiatrische bijwerkingen** van dit product.

Neurologische bijwerkingen zijn duizeligheid, evenwichtsverlies en oorsuizen. Mogelijke psychiatrische bijwerkingen zijn angst, wantrouwen, depressie, hallucinaties, vreemde dromen en ook een hoger risico op zelfmoordgedrag.

Een klinische studie heeft aangetoond dat 29% van de patiënten die mefloquine hadden ingenomen, minstens één van die bijwerkingen heeft ontwikkeld. Volgens de FDA houden de bijwerkingen aan gedurende maanden of zelfs jaren na stopzetting van de behandeling.

De toediening van mefloquine moet worden vermeden of onderbroken als een patiënt neurologische of psychiatrische symptomen ontwikkelt. Mefloquine moet dan worden vervangen door een ander antimalariamiddel.

Dopamine optimisation and motor control in Parkinson's disease. Satelliet Symposium dat door de firma Lundbeck werd gehouden naar aanleiding van het World Congress in Neurology, Wenen, 23 september 2013

Rasagiline (Azilect®) en handhaving van de motorische activiteit

Bij een beginnende ziekte van Parkinson streeft men bij de behandeling naar een goede motorische controle en preventie van motorische en niet-motorische complicaties. In gevorderde stadia moeten we vooral proberen de 'off-tijd' te verminderen en de motorische complicaties te controleren om de levenskwaliteit te optimaliseren. Rasagiline is een geneesmiddel dat de motorische symptomen onder controle kan brengen, vooral indien dergelijke motorische symptomen optreden onder levodopa (1). Wat zijn daar de mechanistische bases van en hoe gebruiken we rasagiline als *add-on*-therapie?

De controle op de dopaminerge neurotransmissie kan bij parkinsonpatiënten op verschillende niveaus spaak lopen: bij de heropname, bij de metabolisatie door MAO-A en MAO-B en bij stimulering van de dopaminerge receptoren. Dopamine wordt gemetaboliseerd door meerdere enzymen waaronder MAO-B, dat zich in de gliacellen bevindt die rond de dopaminerge neuronen liggen. "Bij parkinsonpatiënten worden de receptoren abnormaal gestimuleerd. Dat verklaart de motorische problemen", legt Peter Jenner uit (Pharmacologie, King's College, Londen).

De therapeutische uitputting op het einde van de dosis (*wearing off*) is toe te schrijven aan de korte halfwaardetijd (60-90 minuten) van levodopa (3). Levodopa heeft in feite twee verschillende klinische effecten: een korte (enkele minuten tot enkele uren) en een lange respons (enkele dagen tot 2 weken). In het begin van de ziekte zouden beide effecten samen voorkomen en zou de lange respons de schokken van de korte respons maskeren zodat er geen *wearing off* wordt waargenomen. Bij een gevorderde ziekte van Parkinson vermindert of verdwijnt de lange respons (4) en blijft alleen nog de korte respons over en die veroorzaakt de motorische schommelingen (**Figuur 1**). "Daarom is het zo belangrijk zeer snel na het begin van de ziekte in te grijpen (het opportuniteitsvenster) om de symptomen uit te stellen", constateert Peter Jenner. De arts beschikt daarvoor over meerdere mogelijkheden: levodopa geleidelijker afleveren, de werking van levodopa optimaliseren (bijvoorbeeld met COMT-remmers), langwerkende dopaminerge agonisten gebruiken en de werking van dopamine in de synapsen veranderen. Rasagiline werkt in op dat laatste niveau. Het is een selectieve, irreversibele MAO-B-remmer die in de goedgekeurde doseringen de afbraak van dopamine afremt (5).

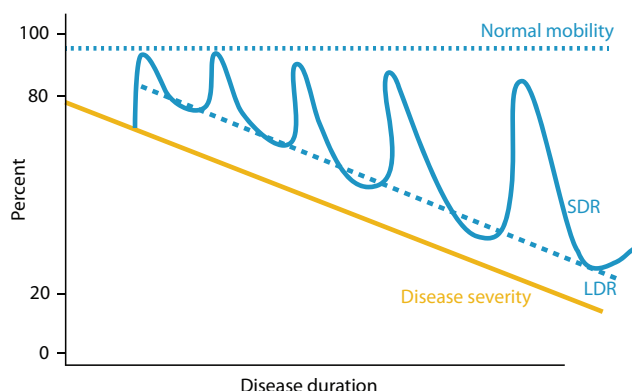
"Inwerken op MAO-B is bijzonder interessant", zegt Jenner, omdat men zo de effecten van het residuele endogene dopamine

potentialiseert. Dat vermindert de pulsatiele stimulering (door de stimulering van de dopaminerge receptoren te herstellen tot een fysiologisch niveau) en het optreden van motorische fluctuaties. Een ander voordeel is dat dopamine alle dopaminereceptoren bezet en niet alleen de D2- en D3-receptoren zoals de dopaminerge agonisten doen."

- Rasagiline zorgt voor een continue stimulering door dopamine.
- Rasagiline verlengt de effecten van endogeen en exogeen dopamine.
- Rasagiline zorgt voor een optimale dopaminerge controle van de *wearing off*.

Prof. Peter Jenner

Figuur 1: schematische beschrijving van de vermindering van de lange respons en de negatieve correlatie ervan met de omvang van de korte respons (4).



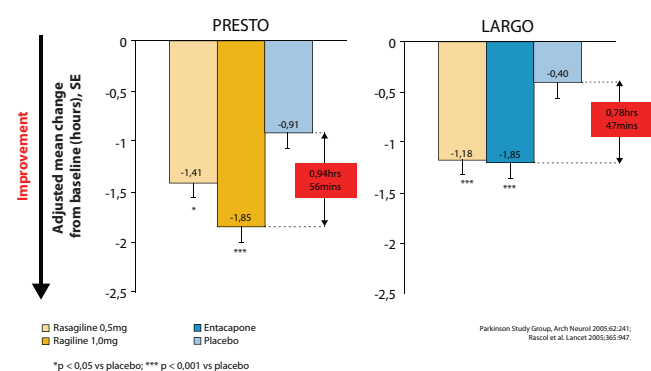
Rasagiline als *add-on* bij levodopa: een logische keuze

De ADAGIO-studie heeft aangetoond dat rasagiline de behoefte aan aanvullende behandelingen bij de ziekte van Parkinson vermindert (6).

Retrospectieve studies hebben aangetoond dat de patiënten meerdere motorische complicaties ontwikkelen na 5-6 jaar behandeling met levodopa en sommige treden op bij meer dan 50% van de patiënten (7). In de ELLDOPA-studie werd een hogere frequentie van dyskinesieën en *wearing off* vastgesteld bij het gebruik van levodopa in hogere dosering (8), en er werd eveneens een dosis-responseeffect geconstateerd (9). Daarom is het wenselijk "*levodopa voor te schrijven in een zo laag mogelijke dosering*", concludeert Werner Poewe (Innsbruck). Dat is niet moeilijk te begrijpen indien men weet dat *wearing off* het vervelendste symptoom is bij 55% van de patiënten die met levodopa worden behandeld, en dat 23% van de patiënten klaagt over dyskinesie (10).

In geval van motorische fluctuaties onder levodopa zijn er meerdere mogelijkheden, waaronder MAO-B-remmers zoals rasagiline. De studies PRESTO (11) en LARGO (12) hebben aangetoond dat een combinatie van rasagiline en levodopa de motorische fluctuaties die worden waargenomen met levodopa verbeterd, en de *off*-tijd vermindert in vergelijking met levodopa alleen (Figuur 2).

Figuur 2: primair eindpunt van werkzaamheid in de studies PRESTO (11) en LARGO (12): totale off-tijd per dag.



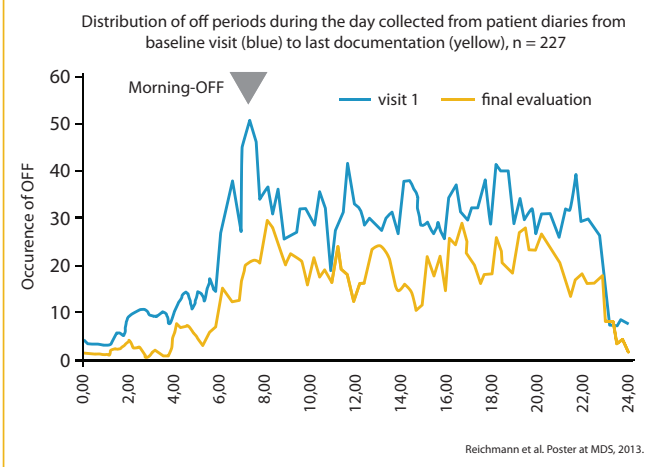
In beide studies mochten andere antiparkinsonmiddelen worden gebruikt. Het was dan ook interessant de subgroep van patiënten die levodopa plus rasagiline of een placebo hadden gekregen, eens onder de loep te nemen. Deze subgroep werd door Werner Poewe onderzocht. Hij heeft daarbij kunnen aantonen dat de gemiddelde duur van de *off*-tijd per dag significant lager was na toevoeging van rasagiline dan na toevoeging van een placebo (- 0,78 uur; p = 0,0048) (13). Dit positieve resultaat werd ook geregistreerd bij de patiënten met matige schommelingen (- 0,98 uur; p < 0,0001). Werner Poewe concludeerde dan ook dat "*rasagiline*

gunstige effecten heeft, ongeacht de ernst van de motorische fluctuaties (13)."

Rasagiline als *add-on*: betere controle overdag en 's nachts

Een grondiger analyse van de LARGO-studie heeft aangetoond dat rasagiline de motorische symptomen tijdens de *off*-periode significant verbetert (14). "*Dat wijst erop dat rasagiline een voldoende lange werking heeft (14) en een duidelijk sterker effect vertoont op de off-symptomen 's morgens* (Figuur 3) (15)."
's Morgens bevinden de patiënten zich vaak in een *off*-periode: het is immers al lang geleden dat ze voor het laatst levodopa hebben ingenomen, meer bepaald de avond voordien. De positieve invloed van rasagiline op de motorische symptomen 's morgens is daarom een belangrijk pluspunt, des te meer omdat de akinesie een significante impact heeft op de levenskwaliteit gemeten met de PDQ-39 (*Parkinson's disease quality of life questionnaire* die 39 items omvat), en dat in alle dimensies van die schaal (16).

Figuur 3: significante verbetering van het optreden van off-perioden, vooral 's morgens (15).



Conclusie

"*Toevoeging van rasagiline aan levodopa resulteert in een belangrijke functionele en fysiologische verbetering*", concludeert Werner Poewe. "*Dat is goed te begrijpen, gezien het onderliggende werkingsmechanisme*", voegt Peter Jenner eraan toe.

Referenties

1. Fox et al., Mov Disord 2011;26 Suppl 3:S2-41.
2. Jenner P, Langston J. Mov Disord 2011 Nov;26(13):2316-23.
3. Contin M, Martinelli P. J Neurol 2010;257(Suppl 2):S253-61.
4. Stocchi F, et al. Eur Neurol 2010;63(5):257-66.
5. Binda C, et al. J Med Chem 2004;47(7):1767-74.
6. Rascol O, et al. Lancet Neurol 2011;10(5):415-23.
7. Poewe W, et al. Neurology 1986;36(11):1528-30.
8. Fahn S, et al. N Engl J Med. 2004;351(24):2498-508.
9. Olanow W, et al. Mov Disord. 2013;28(8):1064-71.
10. Lieberman A, et al. Eur J Neurol 2004;11(Suppl 2):109. Abstract#P1284.
11. Parkinson Study Group. Arch Neurol 2005;62(2):241-8.
12. Rascol O, et al. Lancet 2005;365(9463):947-54.
13. Poewe W, et al. EFNS 2006. Abstract#1193.
14. Stocchi F, Rabey J. Eur J Neurol 2011;18(12):1373-8.
15. Reichmann H, et al. MDS 2013. Poster.
16. Chapuis S, et al. Mov Disord 2005;20(2):224-30.

Publieksprijs
28 x 1 mg: 98,58 €
Bf Categorie

Once-Daily
AZILECT[®]

1^{ste} add-on bij motorische
fluctuaties met levodopa¹

NAAM VAN HET GENEESMIDDELAZILECT 1 mg tabletten **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke tablet bevat 1 mg rasagiline (als mesilaat) **FARMACEUTISCHE VORM** Tablet.**THERAPEUTISCHE INDICATIES** AZILECT is geïndiceerd voor de behandeling van de idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson (PD), als monotherapie (zonder levodopa) of als aanvullende therapie (met levodopa) bij patiënten met fluctuaties aan het einde van de dosering. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** Dosering Rasagiline wordt oraal toegediend, in een dosering van 1 mg eenmaal per dag met of zonder levodopa. Rasagiline kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Ouderen: Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij oudere patiënten. **Pediatrie** Gebruik van AZILECT wordt niet aangeraden bij kinderen en adolescenten, aangezien er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en doeltreffendheid. **Patiënten met verminderde leverfunctie:** Het gebruik van rasagiline bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie is gecontraïndiceerd. Het gebruik van rasagiline bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie dient voorkomen te worden. Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met rasagiline wordt gestart bij patiënten met milde leverinsufficiëntie. Indien bij patiënten met een mild verminderde leverfunctie een verergering optreedt van mild naar matig, dient het gebruik van rasagiline te worden gestaakt. **Patiënten met verminderde nierfunctie:** Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde nierfunctie. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Gelijktijdige behandeling met andere monoamine oxidase (MAO) remmers** (inclusief geneesmiddelen en natuurproducten die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, zoals Sint-Janskruid) of pethidine. Indien de behandeling met rasagiline gestaakt wordt, dienen minimaal 14 dagen te verstrijken alvorens gestart kan worden met een behandeling met MAO remmers of pethidine. Rasagiline is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. **BIJWERKINGEN** Tijdens het klinische programma voor rasagiline zijn in totaal 1361 patiënten behandeld met rasagiline gedurende 3076.4 patiëntenjaren. In de dubbelblinde, placebo gecontroleerde studies zijn 529 patiënten behandeld met rasagiline 1 mg/dag gedurende 212 patiëntenjaren en 539 patiënten kregen placebo gedurende 213 patiëntenjaren. **Monotherapie:** De onderstaande lijst vermeldt de bijwerkingen die zijn gemeld met een hogere incidentie dan placebo in de placebo gecontroleerde studies, bij patiënten die 1 mg/dag rasagiline kregen (rasagiline groep n=149, placebo groep n=151). Bijwerkingen met minimaal 2% verschil ten opzichte van placebo zijn in schuine druk vermeld. Tussen haakjes is de incidentie van de bijwerking vermeld (% van de patiënten) voor respectievelijk rasagiline vs. placebo. Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$). **Infecties en parasitaire aandoeningen** Vaak: influenza (4.7% vs. 0.7%). **Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)** Vaak: huid carcinoom (1.3% vs. 0.7%). **Bloed- en lymfestelselaandoeningen** Vaak: leucopenie (1.3% vs. 0%). **Immuunsysteemaandoeningen** Vaak: allergie (1.3% vs. 0.7%). **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** Soms: verminderde eetlust (0.7% vs. 0%). **Psychische stoornissen** Vaak: depressie (5.4% vs. 2%), hallucinaties (1.3% vs. 0.7%). **Zenuwstelselaandoeningen** Zeer vaak: hoofdpijn (14.1% vs. 11.9%) Soms: cerebrovasculair accident (0.7% vs. 0%). **Oogaandoeningen** Vaak: conjunctivitis (2.7% vs. 0.7%). **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen** Vaak: vertigo (2.7% vs. 1.3%). **Hartaandoeningen** Vaak: angina pectoris (1.3% vs. 0%); Soms: myocard infarct (0.7% vs. 0%). **Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen** Vaak: rhinitis (3.4% vs. 0.7%). **Maag-darmstelselaandoeningen** Vaak: flatulentie (1.3% vs. 0%). **Huid- en onderhuidaandoeningen** Vaak: dermatitis (2.0% vs. 0%) Soms: vesiculobulleuze uitslag (0.7% vs. 0%). **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** Vaak: pijn aan het skeletspierstelsel (6.7% vs. 2.6%), nekpijn (2.7% vs. 0%), artritis (1.3% vs. 0.7%). **Nier- en urinewegaandoeningen** Vaak: aandrang tot urineren (1.3% vs. 0.7%). **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** Vaak: koorts (2.7% vs. 1.3%), malaise (2% vs. 0%). **Aanvullende therapie:** de onderstaande lijst geeft de bijwerkingen die zijn gemeld met een hogere incidentie dan placebo in de placebo gecontroleerde studies bij patiënten die 1 mg/dag rasagiline innamen (rasagiline groep n=380, placebo groep n=388). Tussen haakjes is de incidentie van de bijwerking vermeld (% van de patiënten) voor respectievelijk rasagiline vs. placebo. Bijwerkingen met minimaal 2% verschil ten opzichte van placebo zijn in schuine druk vermeld. Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$). **Neoplasma's benigne, maligne en niet-gespecificeerd** Soms: huid melanoom (0.5% vs. 0.3%). **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** Vaak: verminderde eetlust (2.4% vs. 0.8%). **Psychische stoornissen** Vaak: hallucinaties (2.9% vs. 2.1%), abnormale dromen (2.1% vs. 0.8%). Soms: verwardheid (0.8% vs. 0.5%). **Zenuwstelselaandoeningen** Zeer vaak: dyskinesie (10.5% vs. 6.2%) Vaak: dystonie (2.4% vs. 0.8%), carpal tunnel syndroom (1.3% vs. 0%), evenwichtsstoornissen (1.6% vs. 0.3%) Soms: cerebrovasculair accident (0.5% vs. 0.3%). **Hartaandoeningen** Soms: angina pectoris (0.5% vs. 0%). **Bloedvataandoeningen** Vaak: orthostatische hypotensie (3.9% vs. 0.8%). **Maag-darmstelselaandoeningen** Vaak: abdominale pijn (4.2% vs. 1.3%), constipatie (4.2% vs. 2.1%), misselijkheid en braken (8.4% vs. 6.2%), droge mond (3.4% vs. 1.8%). **Huid- en onderhuidaandoeningen** Vaak: uitslag (1.1% vs. 0.3%). **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** Vaak: arthralgie (2.4% vs. 2.1%), nekpijn (1.3% vs. 0.5%). **Onderzoeken** Vaak: gewichtsverlies (4.5% vs. 1.5%). **Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties** Vaak: vallen (4.7% vs. 3.4%). De ziekte van Parkinson wordt in verband gebracht met de symptomen hallucinaties en verwardheid. In postmarketing onderzoek worden deze symptomen ook waargenomen bij Parkinson patiënten die behandeld worden met rasagiline. Het is bekend dat ernstige bijwerkingen kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik van SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva, tetracyclische antidepressiva en MAO remmers. In de postmarketingperiode zijn gevallen gemeld van serotoninesyndroom met agitatie, verwardheid, rigiditeit, pyrexie en myoclonus in patiënten die behandeld werden met antidepressiva/SNRI in combinatie met rasagiline. In klinisch onderzoek was gelijktijdig gebruik van fluoxetine of fluvoxamine niet toegestaan, maar de volgende antidepressiva en doses werden wel toegestaan in de rasagiline onderzoeken: amitriptyline ≤ 50 mg/dag, trazodon ≤ 100 mg/dag, citalopram ≤ 20 mg/dag, sertraline ≤ 100 mg/dag en paroxetine ≤ 30 mg/dag. Er zijn geen gevallen gemeld van serotoninesyndroom in het klinisch onderzoeksprogramma van rasagiline, waarin 115 patiënten gelijktijdig werden behandeld met rasagiline en tricyclische antidepressiva en 141 patiënten gelijktijdig werden behandeld met rasagiline en SSRI's/ SNRI's. In de postmarketingperiode zijn meldingen geweest van verhoogde bloeddruk, waaronder zelden voorkomende gevallen van hypertensieve crisis gepaard gaande met inname van onbekende hoeveelheden van tyraminerijk voedsel, bij patiënten die rasagiline gebruiken. Er zijn meldingen geweest van geneesmiddelinteracties bij gelijktijdig gebruik van sympathicomimetische geneesmiddelen en MAO-remmers. In de postmarketingperiode is er één melding geweest van verhoogde bloeddruk bij een patiënt die rasagiline gebruikte samen met de vasoconstrictor tetrahydrozoline hydrochloride voor oogheelkundig gebruik. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Teva Pharma GmbH **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/04/304/003 **AFLEVERING** Op medisch voorschrift **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 10/2010

TEVA

Lundbeck



Onlangs werden er in de internationale wetenschappelijke literatuur studies gepubliceerd waarin agressief gedrag bij adolescenten die op For K-afdelingen waren opgenomen, werd beoordeeld en geanalyseerd. Karibu is een afdeling voor adolescenten van 15 tot 18 jaar die ernstige psychiatrische stoornissen en delinquent gedrag vertonen. Om agressief gedrag bij de adolescenten op deze afdeling te bestuderen, werd in de internationale wetenschappelijke literatuur gezocht naar een meetinstrument voor dat soort gedrag: de OAS (Schaal voor openlijke agressie - *Overt Aggression Scale*). De auteurs van de OAS bevelen aan om het team op te leiden en te begeleiden om een kwaliteitsvolle beoordeling te garanderen. Ze benadrukken het belang van regelmatige feedback voor het behandelteam.

BEOORDELING VAN AGRESSIEF GEDRAG BIJ ADOLESCENTEN OP EEN FOR K-AFDELING

**Elsa Hoffmann*, Gaëlle Grajek,
Laurent Servais**

* Psycholoog in het Hospitalisatiecentrum
Jean Titeca, Brussel

Inleiding

Onlangs werden er in de internationale wetenschappelijke literatuur studies gepubliceerd waarin agressief gedrag bij adolescenten die op For K-afdelingen waren opgenomen, werd beoordeeld en geanalyseerd. Deze publicaties gebruiken voornamelijk vier belangrijke benaderingswijzen:

- retrospectieve analyse van de incidenten om patronen te identificeren volgens de aard, de frequentie en het soort incident, en volgens het profiel van de patiënten (bijv. Hill, White, Lolley, Sidki-Gomez, & Williams, 2012);
- bestudering van de kenmerken/risicofactoren van de patiënten die agressief gedrag vertonen (bijv. Ketelsen, Zechert, Driessen, & Schulz, 2007);
- beschrijving en evaluatie van de invoering van een programma dat bij de oprichting van een For K-eenheid wordt ingesteld om agressiviteit onder controle te houden (bijv. Kaltiana-Heino, Berg, Selander, Työlajärvi, & Kahila, 2007);
- vergelijking van hoe behandelteams de aanpak van agressief gedrag in de For K-afdelingen in Europa percipiëren (bijv. Berg, Kaltiala-Heino, & Välmäki, 2011).

Karibu is een afdeling voor adolescenten van 15 tot 18 jaar die ernstige psychiatrische stoornissen en delinquent gedrag vertonen (voor meer informatie cf. Hoffmann et al., 2011). Om agressief gedrag bij de adolescenten op deze afdeling te bestuderen, werd in de internationale wetenschappelijke literatuur gezocht naar een meetinstrument voor dat soort gedrag: de OAS (Schaal voor openlijke agressie - *Overt Aggression Scale*). Deze schaal werd uitgekozen omdat ze in het Frans is gevalideerd, ze reeds lange tijd gebruikt wordt en bovendien psychometrische kwaliteiten heeft.

De *Overt Aggression Scale* (OAS) werd in 1986 bedacht door Yudofsky en zijn medewerkers (Yudofsky, Silver, Jackson, Endicott, & Williams, 1986) en in 1989 in het Frans vertaald (Verlaeten, Charles, Machowsky, & Deleu, 1989). Het doel van de OAS is agressiviteit te meten op basis van de observaties van het behandelteam. Het is een schaal die door anderen wordt ingevuld en waarmee het volgende kan worden beoordeeld:

- het soort agressie (er worden 4 types onderscheiden: verbale agressie, fysieke agressie naar voorwerpen, fysieke agressie naar zichzelf en fysieke agressie naar anderen);
- de ernst van de agressie (4 intensiteiten voor elke categorie);
- de maatregelen die werden genomen als gevolg van agressief gedrag.

De auteurs van de OAS bevelen aan om het team op te leiden en te begeleiden om een kwaliteitsvolle beoordeling te garanderen. Ze benadrukken dat het handelteam regelmatig feedback moet krijgen.

De OAS is een veel gebruikt meetinstrument en dat bij verschillende populaties, zoals kinderen (bijv. Kafantaris et al, 1996; Malone, Delaney, Luebbert, Cater, & Campbell, 2000), adolescenten (bijv. Malone, Delaney, Luebbert, Cater, & Campbell, 2000; Apter et al, 2003; Shoval et al, 2007), volwassenen (bijv. Nolan, Shope, Citrome, & Volavka, 2009). De schaal werd bovendien vaak aangepast volgens het type populatie dat werd bestudeerd. Als voorbeeld vermelden we de SOAS (bijv. Palmstierna, & Wistedt, 1987; Nijman, Palmstierna, & Almvik, Stolker, 2005) en de MOAS (bijv. Kay, Wolkenfeld, & Murrill, 1988, Joyal, Gendron, & Côté, 2008).

Doelstellingen

De belangrijkste doelstellingen van deze studie zijn:

- gewelddadige incidenten systematischer (Kaision, Camus, & Cosy, 2002) inventariseren, rekening houdend met de context, alsook de maatregelen die werden genomen om deze incidenten aan te pakken. Sommige auteurs (Kaision, Camus, & Cosy, 2002) hebben immers aangetoond dat agressieve incidenten te weinig geëvalueerd worden in de aantekeningen van het basisteam en dus niet systematisch geanalyseerd worden;
- de creativiteit van het team stimuleren met een actieonderzoek. Dat kan bijgevolg de klinische praktijk verrijken via een dynamisch en interactief proces. De bedoeling is vooral de kijk van de zorgverleners op agressief gedrag te verfijnen en te verbreden en daarnaast te stimuleren dat er voortdurend wordt nagedacht over de interventiemethodes bij agressief gedrag.

Voorstelling van de C-OAS

In die logica werd de OAS aangepast: er werden elementen aangebracht die te maken hebben met het in de context plaatsen van acting-out. Die schaal werd de C-OAS genoemd (*Contextualized Overt Aggression Scale*).

Ze bestaat uit de volledige OAS (cf. supra).

Vervolgens inventariseert ze dimensies zoals:

- Was de persoon van plan zich af te reageren (afspiegeling van het impulsieve karakter)?
- Handelde de persoon alleen of in groep (meeloper of ondermijner)?
- Op welk moment van de dag hebben de agressieve gebeurtenissen plaatsgevonden?
- Was medische verzorging nodig?
- Wat was de chronologie/opeenvolging van de maatregelen die het team genomen heeft om die agressieve uitingen aan te pakken en wat vindt het team van de maatregelen die als het meest doeltreffend werden beoordeeld?
- In welke mate hebben de psychopathologische elementen volgens het team bijgedragen tot de *acting-out*?
- Wat is de eventuele invloed van het gebruik van psychoactieve stoffen?
- Wat is de spanningstoestand van de patiënt en de groep voor en na het incident?
- In welke mate heeft het team versterkende uitlokkende of kalmerende factoren ontdekt?

Methodologie

De gegevens werden gedurende een tijdspanne van 13 maanden verzameld (met 2 onderbrekingen om het team op bepaalde momenten te ontlasten) tussen augustus 2010 en oktober 2011.

Telkens als een incident leidde tot afzondering van de patiënt in zijn kamer en/of isolatie, vulden de teamleden de schalen in. Aan de psychologen werd gevraagd om een algemenere, kwalitatieve commentaar toe te voegen over de relevante elementen uit het dagelijkse leven en de voorgeschiedenis van de patiënt die mogelijk in verband stonden met het optreden van de incidenten.

In het totaal werden er 299 schalen ingevuld. Let wel, deze 299 schalen geven dus niet alle incidenten weer die op de afdeling hebben plaatsgevonden, maar alleen de ernstigste voorvallen die tot afzondering in de kamer of isolatie hebben geleid.

Resultaten – Beschrijvende gegevens

Gedurende deze periode werden 29 jongeren opgenomen. Van die 29 jongeren werden er 5 nooit afgezonderd in hun kamer en/of geïsoleerd en bij 6 jongeren gebeurde dit slechts eenmaal. Daarentegen waren 2 jongeren verantwoordelijk voor 45% van de afzonderingen in de kamer en/of isolaties. Een eerste vaststelling is dus dat een minderheid van de jongeren betrokken is bij een meerderheid van de incidenten.

Een tweede vaststelling, die we sterk vermoeden, en die hierna herhaaldelijk geïllustreerd zal worden, heeft betrekking op de invloed van de groepsdynamiek op de incidenten. Bij de incidenten waren immers gemiddeld 9,72 (standaarddeviatie 2,68) van de 13 jongeren aanwezig op de afdeling. Die gegevens bevestigen de uitlokkende en/of versterkende invloed van de dynamiek tussen de jongeren.

Tabel 1: Relatieve frequentie van verschillende soorten acting-out.

Soort acting-out	Relatieve frequentie van voorkomen
Geen	3,3% (10/299)
Verbale agressie	83,9% (251/299)
Fysieke agressie naar zichzelf	18,4% (55/299)
Fysieke agressie naar voorwerpen	40,1% (120/299)
Fysieke agressie naar anderen	56,9% (170/299)
Seksuele acting-out	1,7% (5/299)

Tabel 2: Relatieve frequentie van de genomen maatregelen.

Maatregelen	Relatieve frequentie
Gebruik van afzondering in de kamer	88,6% (265/299)
Gebruik van isolatie	16,7% (50/299)
Herkadering	85,6% (256/299)
Ondersteunend gesprek	52,5% (157/299)
Aankondiging of gebruik van beperkingen	46,5% (139/299)
Medicatie	8,4% (25/299)

Bij analyse van het tijdstip van de dag waarop de acting-outs zich voordeden, zien we 3 belangrijke pieken: rond 10 u., rond 12 u. en op het einde van de middag (tussen 16 u. en 19 u.). Die pieken stemmen vooral overeen met de momenten waarop de meeste jongeren op de afdeling zijn zonder dat ze betrokken zijn bij een begeleide activiteit (bijv. lessen, workshops, sport,...), de momenten waarop gegeten of gerookt wordt, momenten waarop de jongeren bij elkaar in de buurt zijn omdat ze zich allemaal op dezelfde plek bevinden.

Bovendien zijn die incidenten minder talrijk in de weekends dan in de week, hoewel er minder personeel aanwezig is en minder activiteiten worden aangeboden. Dat heeft misschien te maken met het kleinere aantal patiënten op de afdeling, omdat sommige jongeren tijdens het weekend naar huis gaan.

Wat het soort acting-out betreft, zien we dat verbale agressie het meest voorkomt (83,9%). Fysieke agressie is in de eerste plaats gericht naar anderen (56,9%), in

de tweede plaats naar voorwerpen (40,1%) en ten slotte naar zichzelf (18,4%) (**Tabel 1**).

Het is vrij zeldzaam (27,1%) dat slechts één soort acting-out voorkomt. In de meeste gevallen gaat het om combinaties van twee types acting-out (40,5%) of drie types acting-out (18,4%).

De ernst van de acting-outs werd ook bestudeerd. Intensiteit van niveau 1 en 2 komen het meest terug, zelden niveau 3 en nooit niveau 4, met uitzondering van verbale agressie.

Een grondigere analyse van de verbale agressie laat zien dat die, los van de ernst ervan, altijd eerder naar de andere patiënten dan naar de personeelsleden gericht is.

De verdeling van de slachtoffers van fysieke agressie naar anderen verschilt daarentegen wel volgens de ernst van deze agressie. De patiënten maken vooral bedreigende gebaren (niveau 1) naar de personeelsleden, eerder dan naar de

andere patiënten. Als het daarentegen om ernstigere fysieke agressie gaat (niveau 2 en 3) richten de patiënten zich meer naar de andere patiënten dan naar het personeel. Deze gegevens weerspiegelen op zijn minst twee verklarende hypothesen, die elkaar niet uitsluiten: enerzijds het probleem om met anderen een relatie te blijven onderhouden (conflictueuze en destructieve dynamiek tussen gelijken) en anderzijds de integratie van een soort respect tegenover volwassenen die blijik geven van een welwillende relationele stabiliteit.

In zeldzame gevallen werd afzondering in de kamer en/of isolatie toegepast zonder bewezen acting-out. Dat gaat altijd om gevallen waarin de patiënt erg verward is en er ook een groot risico op agressieve acting-out naar zichzelf aanwezig is, waarvoor preventief moet worden ingegrepen.

Bovendien tonen de gegevens dat in 11,0% van de gevallen het voorval reeds gepland is (in de zin van een vooraf overwogen, goed opgebouwde handeling) en dat de jongeren slechts in 10,0% van de gevallen samen hebben gehandeld. Medische verzorging was enkel maar in heel zeldzame gevallen nodig, in overeenstemming met de afwezigheid van fysieke agressie van niveau 4 (die ernstige letsels veroorzaakt). Deze afwezigheid van ernstige letsels wordt verklaard door de waakzaamheid van het team en de grote omkadering (voldoende personeel).

Een ander geanalyseerd aspect heeft betrekking op de maatregelen die genomen werden om het voorval aan te pakken (**Tabel 2**).

Omdat het gebruik van afzondering in de kamer en/of isolatie een noodzakelijke voorwaarde was om de schaal in te vullen, is het niet verwonderlijk dat we hoge frequenties opmerken voor deze

Tabel 3: Frequentie van vragen door de patiënt en door het team.

Maatregelen	Vraag van de patiënt	Vraag van het team	Verhouding
Gebruik van afzondering in de kamer	6,4% (17/265)	85,6% (227/265)	2,33
Gebruik van isolatie	22,0% (11/50)	70,0% (35/50)	3,18
Medicatie	24,0% (6/25)	56,0% (14/25)	13,39

Tabel 4: Aanwezigheid van symptomen van affectieve en psychotische aard.

Aanwezigheid van affectieve symptomen		Aanwezigheid van het symptoom op het moment van het incident
Lijst van stemmingsstoornissen	Depressieve stemming	31,8% (95/299)
	Eufore, uitbundige stemming	22,4% (67/299)
	Gemengde stemming (afwisseling van een depressieve en eufore stemming)	34,8% (104/299)
Angststoornissen in brede zin (angstig ongeacht de thematiek)	62,2% (186/299)	
Aanwezigheid van psychotische symptomen		
Onsamenhangende handelingen en gedachten	39,5% (118/299)	
Hallucinaties (auditieve, visuele,...)	1,7% (5/299)	
Waanideeën: achtervolgingswanen, paranoïde interpretaties	37,1% (111/299)	

metingen (respectievelijk 88,6% en 16,7%). Daarnaast is herkadering (85,6%) de meest frequente meting, gevolgd door ondersteunende gesprekken (52,5%) en de aankondiging of het gebruik van beperkingen (46,5%).

Een belangrijke opmerking hierbij is: geen enkele maatregel wordt ooit op zichzelf toegepast. Het gaat altijd om een opeenvolging van maatregelen en er bestaan evenveel reeksen als er mogelijke combinaties zijn. Niettemin toont de analyse van deze reeksen aan dat één combinatie ervan vaak terugkomt: bij een incident worden de regels in herinnering gebracht (herkadering), gevolgd door de aankondiging of de instelling van beperkingen, de afzondering in de kamer en ten slotte een ondersteunend gesprek met een teamlid.

Zoals wordt aangegeven in Tabel 3 wordt afzondering in de kamer duidelijk minder gevraagd door de patiënt dan door

het team. Dat geldt ook voor de vraag om te worden geïsoleerd en voor het verkrijgen van extra medicatie. De patiënten blijken deze 2 maatregelen (medicatie en isolatie) echter gemakkelijker te vragen dan afzondering in de kamer.

Onze aandacht werd ook getrokken door een ander item, namelijk de doeltreffendheid van de genomen maatregelen om de incidenten aan te pakken. Voor de teamleden is de meest doeltreffende maatregel afzondering in de kamer, gevolgd door isolatie. Merk op dat er ook verschillende antwoorden werden vermeld die te maken hebben met de snelheid van de interventie. Als de tweede meest doeltreffende maatregel werd het ondersteunende gesprek vermeld, gevolgd door herkadering. De eerstelijnsmaatregelen die als het meest doeltreffend werden ervaren, houden dus in dat de patiënt wordt afgezonderd

van de rest van de groep (wat coherent is met de problemen van de jongeren om bij spanningen horizontale interacties te bewaren). In tweede instantie is dat de dialoog met de jongere opnieuw opnemen (wat coherent is met het kalmerende effect van het team op de jongere).

De beoordeling van de geestestoestand van de jongeren op het moment van het incident toont dat de patiënten meestal symptomen van diverse stoornissen (affectieve en psychotische) vertonen (Tabel 4). Het gaat in bijna al deze gevallen opnieuw om combinaties van symptomen.

Als deze indicaties aanwezig waren, moest het team een cijfer geven aan de invloed van deze symptomen op het incident, op een schaal met 4 niveaus: helemaal geen invloed, weinig, veel of sterk. In 40 tot 75% van de gevallen hebben deze symptomen 'veel' invloed.

Tabel 5: Relatieve frequentie van kalmerende factoren.

Kalmerende factoren	Relatieve frequentie
Geen enkele kalmerende factor	40,1% (120/299)
Dynamiek met het team	41,1% (123/299)
Dynamiek met de andere patiënten	12,4% (37/299)
Poging van de patiënt zelf om te kalmeren	4,3% (13/299)
Dynamiek met iemand aan wie hij gehecht is	2,0% (6/299)

Tabel 6: Relatieve frequentie van uitlokkende en/of versterkende factoren.

Uitlokkende en/of versterkende factoren	Relatieve frequentie
Dynamiek met de andere patiënten	65,6% (196/299)
Dynamiek met het team	27,1% (81/299)
Dynamiek met iemand aan wie de patiënt gehecht is	10,4% (31/299)

Dat de geestestoestand belangrijk is bij het ontstaan van de acting-out, wordt door de perceptie van het team weergegeven.

Op het moment van het incident kon in 40,1% van de gevallen geen enkele omgevingsfactor de patiënt kalmeren. In de andere gevallen leken bepaalde omgevingsfactoren op het moment van het incident voor de patiënt een kalmerend effect te hebben. Die gegevens staan in Tabel 5. Zo is de belangrijkste kalmerende factor de dynamiek met het team (41,1%), bijvoorbeeld de interactie met iemand die tussenbeide komt, een ondersteunend gesprek of de aanwezigheid van een belangrijke derde. Merk op dat, hoewel de dynamiek met de andere patiënten dikwijls vermeld wordt (12,4%), dat steeds is in termen van afzondering of verwijdering van de patiënt.

De vaakst voorkomende uitlokkende en/of versterkende factor is de dynamiek met de andere patiënten (65,6%).

Hoewel het team op bepaalde momenten kalmerend kan zijn, lokt het in 27,1% van de gevallen acting-out uit of verergert ze die (Tabel 6).

Met de gegevens die in dit artikel worden voorgesteld, kunnen we de onderliggende dynamiek bij acting-out die door de omgeving wordt bepaald, beter begrijpen. De gegevens benadrukken het belang van relaties, zowel tussen de jongeren onderling (frequente bron van conflictueuze interacties die tot gewelddadig gedrag leiden) als tussen de jongeren en de leden van het behandelteam (eveneens een bron van frustratie als een bron van rust en afzwakking van conflicten doordat er geleidelijk aan een vriendelijke, stabiele relatie ontstaat).

Deze elementen bieden ons stof tot nadenken over de optimale aanpak van agressieve incidenten in de verzorgingsinstellingen voor adolescenten, en hoe we deze voorvallen zelfs kunnen voorkomen.

De feedback over de resultaten heeft voor het team van de dienst Karibu geleid tot een meta-analyse van hun aanpak.

Bovendien werd met het behandelteam ook een geïndividualiseerde analyse besproken van de dynamieken die eigen zijn aan de patiënten die het meest acting-out hebben veroorzaakt en die tot

afzondering in de kamer of isolatie hebben geleid. Het was de bedoeling om de kenmerken van deze patiënten beter af te bakenen op het vlak van het optreden van de incidenten en van daaruit te proberen de aanpak van deze incidenten te optimaliseren.

In deze studie moeten we bepaalde beperkingen benadrukken. Ten eerste hebben de gegevens, zoals eerder gezegd, geen betrekking op alle incidenten, maar alleen op acting-out die geleid heeft tot afzondering in de kamer of isolatie. Dat zijn de meest ernstige gevallen van acting-out. Als we alle incidenten meetellen die in de loop van een dag in een bepaalde periode plaatsvinden (al dan niet leidend tot afzondering in de kamer of isolatie), kennen we het totale aantal incidenten op de afdeling en kunnen we het percentage incidenten bepalen dat leidt tot maatregelen als afzondering in de kamer of isolatie. We zouden dus de 4 categorieën van acting-out van de OAS moeten hernemen, evenals de graad van ernst en aan het behandelteam moeten vragen om het vakje aan te kruisen telkens als er zich een incident voordoet.

Een tweede beperking heeft betrekking op de duur van de studie. Zo zijn de gepresenteerde gegevens gebaseerd op de resultaten van de COAS in verschillende periodes (onderbrekingen om het basisteam te ontlasten en demotivatatie te vermijden). Het zou dus vanuit longitudinaal perspectief interessant zijn om de COAS gedurende een ononderbroken periode systematisch in te vullen. Omdat de schaal uitgebreid is, betekent het echter veel meer werk voor het basisteam om ze in te vullen. Die belasting is mogelijk een rem om acting-out ononderbroken te beoordelen met behulp van de COAS.

Conclusie

Het hier uitgevoerde actieonderzoek biedt denksporen over de klinische

praktijk van een afdeling die delinquente adolescenten met psychiatrische problemen opneemt.

Extreem gewelddadige feiten komen heel zelden voor – terwijl uit het profiel van de opgenomen jongeren verschillende antecedenten van acting-out blijken. Dat wijst erop dat de basishouding die het basisteam aanneemt over het algemeen efficiënt is.

Zo kunnen de maatregelen van afzondering in de brede zin sterk worden beperkt als het team voldoende bemand is en aan de basis goed is samengesteld (verhouding mannen/vrouwen bijvoorbeeld), hoewel het team elke dag werkt met veertien adolescenten die grote problemen kennen (waarvan een deel met geweld uiting geeft aan zijn lijden).

De kwaliteit van de sfeer in de leefgroep van de adolescenten is een thema dat bij alle zorgverleners leeft. Daarvan getuigt zeker het feit dat ernstige gewelddadige voorvallen vrij zeldzaam zijn.

We weten ook dat het onmogelijk is om op een welwillende manier verzorging te kunnen blijven verlenen als de basisveiligheid van elke zorgverlener niet voldoende verzekerd is. Het team is positief geëngageerd, op een heel dynamische wijze, wat er ook op wijst dat de personen die tussenbeide komen bij de onophoudelijke aanvallen, die niet beleven als een significante belasting op hun vermogen om professioneel te reageren en het geweld van de jongeren elke dag weer op een constructieve manier in de hand te houden.

Die vaststellingen bevestigen het feit dat voortdurende vorming van het team belangrijk is. Enerzijds is er nood aan vorming over de aspecten die te maken hebben met de aanpak van de groep (relatieve dynamiek, interindividuele relatie...) en anderzijds over de aspecten

die te maken hebben met de psychopathologische elementen (symptomatologie, psychofarmacologie...):

- Wat de aspecten betreft die te maken hebben met de aanpak van de groep, moeten de zorgverleners leren een relatie op te bouwen die gericht is op een respectvolle behandeling, die echt belangrijk zal zijn bij de aanpak van incidenten. Herkadering en het aankondigen van beperkingen kunnen alleen een kalmerend effect hebben indien ze tussen de jongere en de volwassene verankerd zijn, in een relatie waarin de jongere zich gerespecteerd voelt. Bovendien draagt een opleiding in het bepalen van de posities in destructieve dynamieken (symmetrische escalatie, coalities en breuklijnen, perverse driehoeksverhoudingen...) ook bij tot een betere praktijk in het algemeen, vooral wat de aanpak van geweld betreft.
- Voor de aspecten met betrekking tot de psychopathologische elementen, is het essentieel dat de zorgverleners de diverse symptomen bij de jongeren kunnen identificeren en er rekening mee kunnen houden als acting-out ontstaat en wordt aangepakt (bijvoorbeeld gewelddadige uitbarsting met aan de basis een allesoverheersende kwellende angst).

Afzondering op de kamer leidt slechts zelden tot isolatie. Daaruit blijkt dat de dynamiek binnen de groep belangrijk is (dikwijls volstaat afzondering van de groep om de spanningen te doen afnemen en acting-out onder controle te houden). Als er wordt overgegaan tot isolatie, is dat over het algemeen wegens gevaar voor de persoon zelf (agressie op zichzelf gericht, suïciderisico...).

Zo'n actieonderzoek maakt integraal deel uit van de continue vorming omdat bij elke afzondering op de kamer de zorgverleners ertoe worden aangezet om

na te denken over de verschillende dimensies die te maken hebben met de acting-out. Regelmatige feedback en besprekingen maken ook deel uit van deze continue vorming.

Kortom, hoewel dit soort studie kostbare kwantitatieve gegevens biedt om de gewelddadige voorvallen te beschrijven die zich voordoen in een sterk gespecialiseerde afdeling, blijft het in de eerste plaats een collectief proces van permanente reflectie en continue vorming.

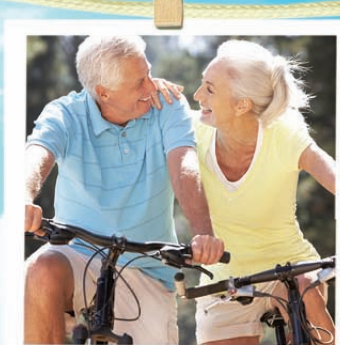
Referenties

1. Apter A, Horesh N, Gothelf D, et al. Depression and suicidal behavior in adolescent inpatients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2003;2:181-9. DOI: 10.1016/S0165-0327(02)00038-1.
2. Berg J, Kaltiala-Heino R, Välimäki M. Management of aggressive behaviour among adolescents in forensic units: a four-country perspective. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 2001;18:776-85. doi: 10.1111/j.1365-2850.2011.01726.x.
3. Hill S A, White O, Lolley J, et al. Incidents in an adolescent forensic secure inpatient service. *Medicine, Science and the law* 2012;52:27-31. DOI: 10.1258/msl.2011.011029.
4. Joyal C C, Gendron C, Côté G. Nature and frequency of aggressive behaviors among long-term inpatients with schizophrenia: A 6-month report using the modified overt aggression scale. *Canadian Journal of Psychiatry* 2008;53(7):478-81.
5. Kafantaris V, Lee D, Magee H, et al. Assessment of children with the Overt Aggression Scale. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996;8(2):186-93.
6. Kaisson J-M, Camus D, Cossy Y. Observation des comportements agressifs des patients hospitalisés: entre devoir d'identification précoce de l'agressivité, risques de stigmatisation et exigences thérapeutiques. *L'écrit* 2002;33:1-10.
7. Kaltiala-Heino R, Berg J, Selander M, et al. Aggression management in an adolescent forensic unit. *International Journal of Forensic Mental Health* 2007;6(2):185-96. DOI:10.1080/14999013.2007.10471262.
8. Kay, S R, Vollenfeld F, Murrill L M. Profiles of aggression among psychiatric patients. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1988;176(9):539-546.
9. Ketelsen R, Zechert C, Driessen M, Schulz M. Characteristics of aggression in a German psychiatric hospital and predictors of patient at risk. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 2007;14:92-99.
10. Malone R P, Delaney M A, Luebbert J F, et al. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Archives of General Psychiatry* 2000;7:649-54.
11. Nijman H L I, Palmstierna T, Almvik R, Stolker J J. Fifteen years of research with the staff observation aggression scale: A review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005;111(1):12-21.
12. Nolan K A, Shope C B, Citrome L, Volavka J. Staff and patient views of the reasons for aggressive incidents: A prospective, incident-based study. *Psychiatric Quarterly* 2009; 80(3):167-72.
13. Palmstierna T, Wistedt B. Staff observation aggression scale, SOAS: Presentation and evaluation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1987;76(6):657-63.
14. Shoval G, Zalsman G, Apter A, et al. A 10-year retrospective study of inpatient adolescents with schizophrenia/schizoaffective disorder and substance use. *Comprehensive psychiatry* 2007;48(1):1-7. DOI: 10.1016/j.comppsy.2006.05.002.
15. Verlaeten M, Charles G, Machowski R, et al. Une adaptation de l'échelle d'agressivité manifeste de Yudofsky sur une population de patients hospitalisés en unité de soins fermée. *Psychiatrie et Psychobiologie* 1989;4(4):227-33.
16. Yudofsky S C, Silver J M, Jackson W, et al. (1986). The overt aggression scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *American journal of Psychiatry* 1986;14(1):35-9.

Donepezil EG®

Donepezil EG®	P.P. €	Remgeld gewoon* €	Remgeld voorkeur* €
5mg x 28 filmomh. tabl.	12,60	2,84	1,71
5mg x 98 filmomh. tabl.	32,30	8,61	5,12
10mg x 28 filmomh. tabl.	12,60	2,84	1,71
10mg x 98 filmomh. tabl.	32,30	8,61	5,12

* Voor patiënten met terugbetaling in Bf

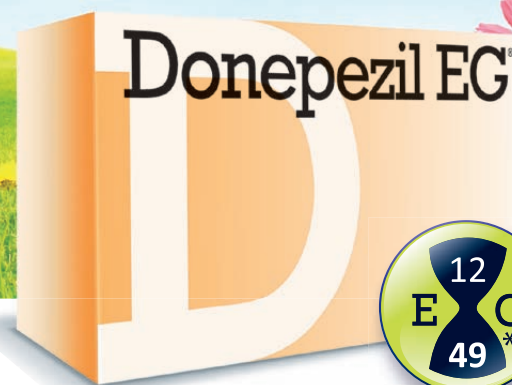


HET ONVERGETELIJKE ONTHOUDEN°

° Voor uw Alzheimer patiënten:
terugbetaald (Bf: MMSE 10-24) en
niet-terugbetaald (MMSE <10 of >24)

MMSE = Mini Mental State Examination

** Voor de kostprijs van 12 maanden behandeling met het merkgeneesmiddel heeft uw patiënt minstens 49 maanden behandeling met Donepezil EG® 10mg 28 filmomhulde tabletten (dit is geen indicator voor de behandelingsduur maar een prijsratio berekend op basis van het remgeld betaald door de actieve patiënt).



1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Donepezil EG® 5-10 mg filmomhulde tabletten. 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING Elke Donepezil EG® 5 mg, 10 mg filmomhulde tablet bevat respectievelijk 5 mg, 10 mg donepezilhydrochloride, equivalent aan 4,56 mg, 9,12 mg donepezil. 3. FARMACEUTISCHE VORM Filmomhulde tablet. 4. THERAPEUTISCHE INDICATIES De symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige Alzheimerdementie. 5. DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING Volwassenen/Ouderen: De behandeling wordt ingesteld met een dosis van 5 mg/dag (eenmaal daagse toediening). Donepezil EG® moet 's avonds oraal worden ingenomen, onmiddellijk voor het slapen gaan. De dosis van 5 mg/dag dient minstens een maand te worden aangehouden, teneinde de eerste klinische reacties op de behandeling te kunnen evalueren en de steady-state concentraties van donepezilhydrochloride te bereiken. Afhankelijk van de klinische evaluatie van de behandeling na toediening van 5 mg/dag gedurende een maand kan de dosis donepezilhydrochloride verhoogd worden tot 10 mg/dag (eenmaal daagse toediening). De maximale aanbevolen dagdosis is 10 mg. Doses van meer dan 10 mg/dag werden niet onderzocht in klinische studies. De behandeling moet ingesteld en gesuperviseerd worden door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van Alzheimerdementie. De diagnose moet gesteld worden volgens aanvaarde richtlijnen (bijv. DSM IV, ICD 10). Een behandeling met donepezilhydrochloride mag alleen worden ingesteld indien een zorgverstreker beschikbaar is die regelmatig zal toezien op het gebruik van het geneesmiddel door de patiënt. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang er een therapeutisch voordeel is voor de patiënt. Daarom dient het klinische voordeel van donepezilhydrochloride regelmatig opnieuw te worden geëvalueerd. Stopzetting van de behandeling dient overwogen te worden wanneer er geen aanwijzingen meer zijn voor een therapeutisch effect. De individuele reactie op donepezilhydrochloride kan niet worden voorspeld. Na het staken van de behandeling wordt een geleidelijke vermindering van de gunstige effecten van Donepezil EG® gezien. Nier- en leverinsufficiëntie: Aangezien de klaring van donepezilhydrochloride door nierinsufficiëntie niet beïnvloed wordt, kan voor patiënten met deze aandoening een zelfde doseringsschema worden toegepast. Gezien de mogelijk verhoogde blootstelling bij lichte tot matige leverinsufficiëntie, dient de dosisescalatie plaats te vinden in functie van de individuele tolerantie. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Kinderen en adolescenten: Donepezil EG® wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten. 6. CONTRA-INDICATIES Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel donepezilhydrochloride, piperidinederivaten of voor één van de hulpstoffen. 7. BIJWERKINGEN De meest voorkomende bijwerkingen zijn diarree, spierkrampen, vermoeidheid, misselijkheid, braken en slapeloosheid. De bijwerkingen die in meer dan een geïsoleerd geval gemeld werden, zijn hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie opgenomen. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Infecties en parasitaire aandoeningen: Vaak: Verkoudheid. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Vaak: Anorexie. Psychische stoornissen: Vaak: Hallucinaties**, agitatie**, agressief gedrag**. Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: Syncope*, duizeligheid, slapeloosheid. Soms: Epileptisch insult*. Zelden: Extrapiramidale symptomen. Hartaandoeningen: Soms: Bradycardie. Zelden: Sino-atriaal blok, atrioventriculair blok. Maagdarmstelselaandoeningen: Zeer vaak: Diarree, misselijkheid. Vaak: Braken, buikklachten. Soms: Gastro-intestinale bloeding, maagdarmzweren. Lever- en galaandoeningen: Zelden: Leverdysfunctie waaronder hepatitis***. Huid- en onderhuidaandoeningen: Vaak: Uitslag, pruritis. Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen: Vaak: Spierkrampen. Nier- en urinewegaandoeningen: Vaak: Urinaire incontinentie. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Zeer vaak: Hoofdpijn. Vaak: Vermoeidheid, pijn. Onderzoeken: Soms: Lichte toename van de serumconcentratie van creatinekinase. Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: Vaak: Ongeval. *Bij het onderzoek van patiënten met syncope of epileptische insulten moet de mogelijkheid van hartblok of lange sinusale pauzes overwogen worden. **Gevallen van hallucinaties, agitatie en agressief gedrag verdwenen bij dosisverlaging of stopzetting van de behandeling. ***In gevallen van onverklaarbare leverdysfunctie dient het staken van Donepezil EG® te worden overwogen. 8. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN Eurogenerics NV. 9. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 5 mg: BE362153. 10 mg: BE362162. 10. AFLEVERING Op medisch voorschrift. 11. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 06/2013.

EG
a member of the Stada Group

Leader in
generic
medicines

Enkele nieuwkomers: teriflunomide (Aubagio, Genzyme[®]) en alemtuzumab (Lemtrada[®], Genzyme[®])

Dominique-Jean Bouilliez

Teriflunomide is een nieuw geneesmiddel voor volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS), dat per os wordt ingenomen in een dosering van 14mg eenmaal per dag. Alemtuzumab is geïndiceerd bij RRMS met tekenen van ziekteactiviteit bij klinisch en beeldvormingsonderzoek. Met de komst van die twee nieuwe geneesmiddelen positioneert Genzyme zich als een belangrijke speler in de behandeling van multiple sclerose. Deze nieuwkomers werden geregistreerd op grond van de resultaten van de studies TEMSO (1), TOWER (2) en CARE-MS (3, 4) en zijn nog verder aan bod gekomen op het ECTRIMS. Meer informatie naar aanleiding van een persconferentie die tijdens dit Europese congres werd gehouden.

relaps (het primaire eindpunt van de studie) in een dosering van 14mg eenmaal per dag significant met 31,5% in vergelijking met placebo ($p = 0,0005$). Verder verlengde het de tijd tot een eerste relaps en verlaagde het aantal relapsen tijdens de 2 jaar van de studie significant meer: 53,7% (7mg, $p = 0,01$ vs. placebo), 56,5% (14mg, $p = 0,003$ vs. placebo) en 45,6% (placebo). Teriflunomide in een dosering van 14mg/d verlaagde ook het risico op bewezen toename van de handicap na 12 weken (secundair eindpunt) met 29,8% ($p = 0,0279$) en ging een verergering van bestaande letsels of het ontstaan van nieuwe hersenletsels tegen. Dat effect was dosisgebonden. Teriflunomide verlaagde ook de ziektebelasting met 67,4% ($p < 0,001$) in een dosering van 14mg, verminderde het aantal gadoliniumcapterende hersenletsels op de T1-gewogen MRI-beelden (RRR = 57% en 80%, $p < 0,001$ met beide doseringen) en reduceerde het aantal solitaire actieve letsels bij MRI (RRR = 48% en 69%; $p < 0,001$ met beide doseringen) (1). Die activiteit bleef mettertijd gehandhaafd. De geannaliseerde frequentie van relaps was lager dan 0,2. De vorsers zijn niet op verrassingen gestoten wat de bijwerkingen betreft (7).



Heinz Wiendl

Teriflunomide, een immunomodulerend middel met ontstekingsremmende eigenschappen, remt selectief het DHODH (dihydro-orotaatdehydrogenase) en deze remming is reversibel. DHODH is een sleutelenzym bij de *de novo* synthese van pyrimidine door B- en T-lymfocyten die zich snel vermenigvuldigen (5). Teriflunomide verlaagt zodoende het aantal geactiveerde lymfocyten in het centrale zenuwstelsel, maar heeft geen

significant effect op de beschermende immuniteit (6). Het is dus wel degelijk een immunomodulerend middel en geen immunosuppressivum. Teriflunomide werd geëvalueerd in de TEMSO-studie (*TEriflunomide Multiple Sclerosis Oral*), een placebogecontroleerde studie van 2 jaar bij 1.088 patiënten met RRMS. Teriflunomide verlaagde het geannaliseerde risico op

TOWER bevestigt

TOWER (*Teriflunomide Oral in people With relapsing multiple sclerosis*) is eveneens een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie waarin teriflunomide 7mg en 14mg/d per os werd vergeleken met placebo bij 1.169 patiënten met RRMS. Teriflunomide 14mg/d verlaagde de geannaliseerde frequentie van relaps (primaire eindpunt) met 36,3% ($p = 0,0001$). 52% van de patiënten ontwikkelde geen relaps, tegenover 38% van de patiënten in de placebogroep (RR = 37%; $p < 0,0001$). Teriflunomide verlaagde ook het risico op een aanhoudende accumulatie van handicap na 12 weken gemeten met de EDSS (secundair eindpunt van de studie) met 31,5% ($p = 0,0442$). De geannaliseerde frequentie van relaps daalde voorts met 22,3% bij de patiënten die werden behandeld met teriflunomide 7mg ($p = 0,189$). 55% van de patiënten vertoonde geen relaps, tegenover 38% van de patiënten in de placebogroep ($p = 0,0016$) (2). Op het

ECTRIMS werd een *pooled* analyse gepresenteerd van die twee studies (8). Daarin werd aangetoond dat de dosering van 14mg de geannualiseerde frequentie van relaps met sequelae met 36,4% verlaagde, de geannualiseerde frequentie van relapsen waarvoor de patiënt in het ziekenhuis moest worden opgenomen, met 46,5% en het aantal relapsen waarvoor corticosteroïden intraveneus werd voorgeschreven, met 34,5%.

De TOPIC-studie werd uitgevoerd bij patiënten met een CIS. De toediening van teriflunomide in een dosering van 7mg en 14mg verlaagde het risico op klinisch bewezen MS met respectievelijk 37,2% ($p = 0,0271$) en 42% ($p = 0,0087$) (9).

Alemtuzumab, de andere optie

Alemtuzumab is een gehumaniseerde monoklonale antistof die gericht is tegen glycoproteïne CD52. Dit antigeen wordt vaak tot expressie gebracht op het oppervlak van B- en T-lymfocyten. Men meent dat deze verantwoordelijk zouden zijn voor de kenmerkende letsels bij MS. De binding van alemtuzumab aan CD52 wordt gevolgd door een andere wijze van reconstitutie van de lymfocyten, wat verklaart waarom alemtuzumab weinig of geen effect blijkt te hebben op andere cellen van het immuunsysteem (10). In 2 gerandomiseerde fase III-studies werd alemtuzumab in een dosering van 12mg/d i.v. gedurende 5 dagen, een jaar later gevolgd door een tweede reeks i.v.-injecties 3 dagen na elkaar vergeleken met interferon bèta-1a in hoge dosering subcutaan (44µg 3x/w) bij patiënten met RRMS die behalve corticoïden nog nooit een basisbehandeling hadden gekregen (3), of die een relaps vertoonden (4). In de MS-CARE I-studie heeft 78% van de patiënten die werden behandeld met alemtuzumab, geen relaps vertoond tijdens de 2 jaar van de studie (een eerste primair eindpunt). Het verschil met interferon bèta-1a was statistisch significant (78% versus 59%; $p < 0,0001$). Gezien de vooraf gespecificeerde criteria van het studieprotocol kon dus worden gesteld dat de studie een succes was. Het percentage patiënten dat na 2 jaar een blijvende toename van de handicap (gemeten met de EDSS) had ontwikkeld, was zeer laag (8% met alemtuzumab versus 11% met interferon). In de CARE-MS II-studie (4) verlaagde alemtuzumab het relapspercentage met 49% en de handicap met 42% in vergelijking met interferon. Verder waren ook de resultaten bij beeldvormingsonderzoek bemoedigend. 65% van de patiënten heeft geen relaps vertoond over een periode van 2 jaar. Bij de patiënten die werden behandeld met interferon bèta-1a, was dat maar 47%. Alemtuzumab verlaagde de geannualiseerde frequentie van opflakkingen, wat gepaard ging met een verbetering van de functionele tests bij 42% van de patiënten met gemiddeld 13%. In de groep die werd behandeld met interferon bèta-1a daarentegen, verminderde het functioneren met 20%. De gegevens na 3 jaar, die op het ECTRIMS werden gepresenteerd, bevestigen die gunstige effecten bij 396 patiënten (van de 423 patiënten die van meet af aan met alemtuzumab werden behandeld). 80% van de

patiënten had geen nieuwe behandeling nodig na 2 jaar. Bij 45% van de patiënten verbeterde de handicap en bij 25% werd de ziekte als stabiel beoordeeld. Beter nog, 1 patiënt op 3 vertoonde van meet af aan een constante verbetering van de handicap met zelfs een EDSS-score die na 3 jaar follow-up lager was dan bij de start van de studie (11).

Een veilig geneesmiddel

De belangrijkste bijwerkingen waren intolerantiereacties op de i.v.-injectie (hoofdpijn, huiduitslag, koorts, nausea). De patiënten die met alemtuzumab werden behandeld, vertoonden ook vaker bovensteluchtweginfecties, die evenwel niet ernstig waren. Er zouden ook auto-immuunziekten kunnen optreden. Daarom moeten op lange termijn bloedonderzoeken worden uitgevoerd, waarbij vooral moet worden gekeken naar een daling van het aantal plaatjes. Trombopenie veroorzaakt bij 1% van de patiënten bloedingen, maar kan dan goed en tijdig worden behandeld. Klassiek treden zeer vaak reacties op na het infuus, maar die kunnen sterk worden verminderd met geschikte premedicatie. De infecties die worden waargenomen tijdens behandeling met alemtuzumab, zijn licht tot matig ernstig en hebben nooit geleid tot stopzetting van de behandeling (12). *“Auto-immuunfenomenen kunnen gemakkelijk worden gedetecteerd als je het detectieprogramma van Genzyme volgt. Met dat programma kan je auto-immuunziekten snel diagnosticeren en ze efficiënt behandelen”*, concludeert Heinz Wiendl (Munster).

Referenties

1. O'Connor P, et al. *N Engl J Med* 2011;365(14):1293-303.
2. Kappos L, et al. *ECTRIMS 2012 Abstract#153*.
3. Coles A, et al. *Lancet* 2012;380(9856):1819-28.
4. Coles A, et al. *Lancet* 2012;380(9856):1829-39.
5. Gold R, Wolinsky JS. *Acta Neurol Scand* 2011;124(2):75-84.
6. Claussen MC, Korn T. *Clin Immunol* 2012;142(1):49-56.
7. Freedman M, et al. *ECTRIMS 2013. Abstract#P544*.
8. McDonnell R, et al. *ECTRIMS 2013. Abstract#P1095*.
9. Miller A, et al. *ECTRIMS 2013. Abstract#99*.
10. Jones J, et al. *Brain* 2010;133(Pt 8):2232-47.
11. Hartung H-H, et al. *ECTRIMS 2013. Abstract#P592*.
12. Havrdova E, et al. *ECTRIMS 2013. Abstract#P603*.

Overgenomen met toelating uit het Tijdschrift voor Geneeskunde 2013, 69, nr. 14-15, blz. 723-27.

Middelenmisbruik en genderbias kunnen de clinicus misleiden in het stellen van de diagnose van ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*) bij een volwassen vrouw. ADHD wordt tegenwoordig vaak gediagnosticeerd bij volwassenen, maar comorbiditeiten zoals middelenmisbruik kunnen de kernsymptomen van ADHD maskeren.

In deze casuïstiek suggereren de auteurs dat het vrouwelijke geslacht van de patiënt een bijkomende valkuil kan zijn bij de diagnose van ADHD. De auteurs hopen zorgverleners aan te zetten tot interesse voor de diagnostiek van ADHD.

UITWISSELING MET HET TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE

ADHD BIJ EEN VOLWASSEN VROUW: MIDDELENAFHANKELIJKHEID EN GENDERBIAS ALS MISLEIDENDE FACTOREN IN DE DIAGNOSTIEK

Muriel Alexandre^{1,3} &
An Van Duyse^{1,4}

1. Crisisinterventiecentrum De Sleutel, Gent.
2. Zorgequipe gevangenis Gent.
3. Centrum voor ambulante revalidatie, Oostakker.
4. PC Sint-Jan-Baptist, Zelzate (verslavingsafdeling).

Ziektegeschiedenis

Een 22-jarige Kaukasische vrouw werd doorverwezen naar een crisisinterventiecentrum voor middelengerelateerde stoornissen. Ze was recent op staande voet ontslagen op haar werk wegens absenteïsme ten gevolge van druggebruik. Dit leidde tot een escalatie van het gebruik en haar moeder drong aan op een opname. Bij de opname maakte de patiënte een adequate, verzorgde indruk en was ze niet geïntoxiceerd. De toxicologische screening van de urine leverde enkel een positief resultaat op voor amfetaminen. De patiënte formuleerde bij de opname een duidelijke hulpvraag: ze had een amfetamineafhankelijkheid en wilde haar druggebruik definitief stoppen. Ze wilde haar leven weer op orde krijgen en meldde geen andere recente psychische problemen. Ze vertoonde discrete ontwenningssymptomen, namelijk vermoeidheid, een toegenomen eetlust en irritatie.

Uit de anamnese bleken de volgende gegevens. Ze groeide op als enig kind en werd door haar alcoholverslaafde vader weleens fysiek mishandeld. Op twaalfjarige leeftijd scheidden haar ouders en verbleef ze enkel nog bij haar moeder, die haar een stabiele en veilige thuissituatie bood. Ze kwam op dat moment voor het eerst in contact met cannabis. Geleidelijk aan evolueerde het experimentele gebruik naar dagelijks gebruik, waardoor ze een cannabisafhankelijkheid ontwikkelde. Op vijftienjarige leeftijd begon ze sporadisch cocaïne te gebruiken. Gezien de hoge kostprijs van cocaïne kon ze dit middel niet dagelijks gebruiken en schakelde ze over naar ecstasy (een methamfetamine) en speed (een amfetamine). Haar cannabisgebruik verminderte geleidelijk aan. Uiteindelijk stopte ze definitief met het cannabisgebruik, terwijl het speedgebruik evolueerde naar een amfetamineafhankelijkheid. Aanvankelijk snoof ze enkel speed, maar na twee jaar begon ze intraveneus te gebruiken. Bij de

opname was er geen bijgebruik meer van andere producten.

Opleiding en werkanamnese

In de lagereschooltijd waren er reeds problemen: ze werd beschouwd als een “probleemleerling” en heeft het eerste leerjaar gedubbeld. Gezien de schoolse moeilijkheden en het storende, hyperactieve gedrag werd ze op twaalfjarige leeftijd verwezen naar het beroepsonderwijs. Op vijftienjarige leeftijd stapte ze over naar het deeltijdse beroepssecundaire onderwijs met een leercontract. In het tweede jaar escaleerde het druggebruik zodanig dat ze niet meer in staat was om de lessen nog te volgen. Ze kon haar leercontract niet afwerken en behaalde uiteindelijk geen diploma.

De patiënte heeft steeds in de horeca gewerkt. Ondanks haar enthousiasme en haar gedrevenheid werd ze telkens opnieuw ontslagen wegens absenteïsme. Bij de opname woonde ze in bij haar moeder en had ze geen relatie.

Tabel 1: De DSM-IV-TR-criteria.

Amfetamineafhankelijkheid

Een patroon van onaangepast gebruik van anfetaminen dat beperkingen of lijden veroorzaakt in een periode van twaalf maanden.

Minstens drie criteria zijn vervuld:

1. tolerantie van de drug
2. onthouding wanneer het gebruik gestopt wordt
3. gebruik in steeds grotere hoeveelheden of voor een langere periode dan gepland
4. pogingen om het gebruik te verminderen of te stoppen mislukken
5. veel tijd gaat naar het gebruik, het verwerven van drugs of de gevolgen ervan
6. school, vrije tijd en sociale bezigheden worden opgegeven of verminderd
7. voortzetten van het gebruik ondanks de kennis dat de drug aanzienlijke schade en problemen veroorzaakt

DSM-IV-TR: “text revision of the Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, fourth edition”.

Justitiële antecedenten

Op negentienjarige leeftijd werd ze aangehouden wegens meerdere kleine diefstallen. Ze pleegde deze misdrijven om haar druggebruik te kunnen betalen. Ze kreeg een veroordeling tot vijf jaar cel onder opschor-

tende voorwaarden en verbleef één maand in hechtenis.

Psychiatrische voorgeschiedenis en onderzoek

De patiënte kwam in het verleden enkel op raadpleging in een dagcentrum, een

Tabel 2: DSM-IV-TR-criteria voor ADHD.

A. Minstens zes symptomen zijn langdurig aanwezig voor hetzij “overwegend type onoplettendheid”, hetzij “overwegend type hyperactief-impulsief”

A1. Cluster aandachtstekort

Aandachttekort

1. onvoldoende aandacht voor details bij (school)werk, karweitjes en taken
2. moeite om de aandacht te houden bij taken of spelletjes
3. niet luisteren bij aanspreking
4. niet opvolgen van aanwijzingen bij (school)werk, karweitjes en taken
5. moeite met organisatie
6. vermijden/afkeer van langdurige geestelijk inspannende taken
7. verliest vaak school- of werkmateriaal
8. snel afgeleid door prikkels
9. vergeetachtig

A2. Cluster hyperactiviteit/impulsiviteit

Hyperactiviteit

1. beweegt vaak onrustig de handen, de voeten, enz.
2. moeite om te blijven zitten
3. onaangepast klimmen of rondrennen
4. moeite met rustige taken of ontspanning
5. voortdurend in de weer
6. praat aan één stuk door

Impulsiviteit

7. vroegtijdig antwoorden
8. moeite om op zijn beurt te wachten
9. storend ten aanzien van anderen bij bezigheden

Hetzij het “gecombineerde type” als de criteria van beide clusters (A1 en A2) vervuld zijn

B. Sommige symptomen zijn reeds aanwezig voor de leeftijd van zeven jaar

C. Op minstens twee terreinen (school, thuis, werk, jeugdbeweging, enz.)

D. Significante beperkingen of significant lijden ten gevolge van de aandoening

ADHD: “attention deficit hyperactivity disorder”; DSM-IV-TR: “text revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition”.

ambulant revalidatiecentrum voor mensen met druggerelateerde problemen. In dit centrum werd de diagnose van amfetamineafhankelijkheid gesteld.

Bij de opname voldeed ze aan alle DSM-IV-TR-criteria (*text revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) van amfetamineafhankelijkheid (**Tabel 1**). Uit het psychiatrische interview kwamen geen depressieve, hypomane of manische episoden in de voorgeschiedenis naar voren. Er waren geen zelfmoordpogingen, suicidale gedachten of automutilerende gedragingen aanwezig, noch in het verleden, noch in het heden. Er was geen sprake van uitgesproken stemmingswisselingen gedurende de dag. Ze meldde geen angstklachten, noch dissociatieve of psychotische symptomen. Haar relaties werden niet gekenmerkt door instabiliteit of wisseling van enerzijds idealisatie en anderzijds verwerping. Ze had geen last van verlatingsangst. Ze voelde zich vaak inwendig onrustig en geprikkeld. Ze omschreef zichzelf als ongeduldig, praatziek, snel ontvlambaar en impulsief, maar van woedebuien was er geen sprake.

Tijdens de waarnemingen kon er eveneens een soort van motorische onrust opgemerkt worden: ze zat voortdurend te schuifelen op haar stoel en kon haar handen niet stilhouden. Ze klaagde over chronische concentratiemoeilijkheden, was snel afgeleid, had moeite met de organisatie en de planning van het huishouden en kon haar administratie nauwelijks bijhouden. Om dagdagelijkse dingen te plannen, moest ze voortdurend op derden rekenen. Daarom woonde ze in bij haar moeder. Op haar werk slaagde ze er wel in om kortstondig te functioneren dankzij de opgelegde structuur en routine.

Verwijzend naar haar kindertijd omschreef de patiënte zichzelf als een heel

druk, overbeweeglijk en opstandig kind. Ze kon moeilijk opletten in de klas en was door het minste afgeleid. Ze vocht veel met de jongens en was ook verbaal uitdagend. Ze praatte vaak in de klas en had veel moeite met de leerstof in het algemeen.

Een heteroanamnese bij de ouders, de partner of andere familieleden is eveneens aangewezen. Het is bij (jong)volwassenen van belang om de informatie uit de kindertijd te toetsen via betrouwbare derden.

Differentiaaldiagnose

Naast de zekerheidsdiagnose van amfetamineafhankelijkheid (speed) werd vanuit de uitgebreide anamnese en het psychiatrische onderzoek de tentatieve diagnose van ADHD ('attention deficit hyperactivity disorder') overwogen. Heel wat van de vermelde symptomen kunnen gekaderd worden in de klassieke triade van ADHD: aandachtstekort, hyperactiviteit en impulsiviteit.

In de DSM-IV-TR-criteria spreekt men van ADD (*attention deficit disorder*) "overwegend type onoplettendheid" als minstens zes symptomen uit de cluster aandachtstekort aanwezig zijn. Men spreekt van ADD "overwegend type hyperactief-impulsief" als minstens zes symptomen aanwezig zijn van de symptomclusters hyperactiviteit en impulsiviteit. Er is sprake van het "gecombineerde type" indien de criteria van beide subtypen vervuld zijn (**Tabel 2**).

Vanuit de literatuur raadt men aan om differentiaaldiagnostisch gezien een bor-

derline-persoonlijkheidsstoornis en een bipolaire stoornis in overweging te nemen aangezien impulsiviteit, stemmingswisselingen en woedebuien beschreven worden als typische gemeenschappelijke kenmerken van deze drie diagnostische aandoeningen. De patiënte voldoet zowel aan de criteria van ADD "overwegend type onoplettendheid" als aan die van ADD "overwegend type hyperactief-impulsief" en lijdt vermoedelijk aan het "gecombineerde type".

De patiënte voldeed echter niet aan de DSM-IV-TR-criteria van een bipolaire stoornis en een borderline-persoonlijkheidsstoornis. Daarom werd ze verder onderzocht op ADHD. Voor de diagnose van ADHD bij volwassenen gaat het volgens de DSM-IV-TR-criteria om het vaststellen van de aanwezigheid van ADHD-symptomen zowel in de kindertijd als tijdens het volwassen leven. De belangrijkste vereiste voor deze diagnose is dat de ADHD-symptomen reeds in de kindertijd aanwezig zijn (deels vóór de leeftijd van zeven jaar) en dat de kenmerken aanwezig blijven tot het moment van de evaluatie. De symptomen moeten gepaard gaan met klinisch significant of psychosociaal disfunctioneren op twee of meer levensterreinen (1). Hierin schuilt een belangrijk element voor de differentiaaldiagnose: daar waar de ADHD-symptomatologie reeds aanwezig is vanaf de vroege kindertijd zowel op school als in de thuissituatie, zullen de borderline-persoonlijkheidsstoornis en de bipolaire stoornis zich veel later manifesteren, meestal op adolescentie of volwassen leeftijd (2). In het kader van de verfijning van de diagnostiek kan men zich beroepen op enkele Nederlandstalige, gevalideerde vragenlijsten voor ADHD.

In deze casus werd de klinische, diagnostische hypothese van ADHD onderzocht door gebruik te maken van de volgende twee vragenlijsten: de ultrakorte

screeningslijst voor ADHD bij volwassenen en de zelfrapportagevragenlijst over aandachtsproblemen en hyperactiviteit voor de volwassenheid en de kindertijd (3, 4).

De ultrakorte screeningslijst voor ADHD bij volwassenen is een screeningsinstrument dat door middel van vier ja-nee-vragen op een snelle en gerichte wijze de kernsymptomen van ADHD bevrage. Het is een bijzonder handig screeningsinstrument voor elke geïnteresseerde clinicus. In deze casus scoorde de patiënte positief op alle items.

De zelfrapportagevragenlijst over aandachtsproblemen en hyperactiviteit voor de volwassenheid en de kindertijd werd aansluitend afgenomen. Deze vragenlijst is gebaseerd op de DSM-IV-criteria voor ADHD en bevat twee keer 23 items (23 voor de kindertijd en 23 voor de volwassenheid) (5). Hierbij worden de twee symptoomclusters "aandacht" versus "hyperactiviteit/impulsiviteit" in kaart gebracht voor zowel de kindertijd als de volwassenheid.

De patiënte scoorde positief voor beide subtypen in beide leeftijdsfasen. De tentatieve diagnose van het gecombineerde type van ADHD kon bevestigd worden. Een heteroanamnese bij de ouders, de partner of andere familieleden is eveneens aangewezen. Het is bij (jong)volwassenen van belang om de informatie uit de kindertijd te toetsen via betrouwbare derden. Het blijft een open vraag of de zelfrapportage voldoende betrouwbaar is zonder heteroanamnese, zeker bij een comorbide verslavingsproblematiek (6). De patiënte weigerde dit echter.

De patiënte beschreef een tweetal gedragingen in de loop van haar kindertijd die kunnen wijzen op een gedragsstoornis: vechtpartijen tijdens de lagere schoolleeftijd en stelen tijdens de periode van haar speedverslaving. Aangezien ADHD en gedragsstoornissen ook vaker samen

voorkomen, werd dit eveneens onder de loep genomen (7).

Deze gedragingen maakten bij deze patiënte echter geen onderdeel uit van een ruimer, zich herhalend, aanhoudend patroon van sociaal onaangepaste gedragingen typisch voor een gedragsstoornis of (in de volwassenheid) een antisociale persoonlijkheidsstoornis. Deze comorbiditeit kon bij deze patiënte uitgesloten worden.

Een andere valkuil in de diagnostiek van ADHD bij middelenmisbruik zijn de cognitieve stoornissen, in het bijzonder de geheugenstoornissen. Deze geheugenstoornissen, veroorzaakt door een intoxicatie, kunnen verward worden met de concentratiestoornissen kaderend binnen de ADHD-problematiek (14).

Bespreking

In deze casus was de ernstige speedafhankelijkheid als het ware het visitekaartje van de patiënte, waardoor de diagnose van onderliggende ADHD gemakkelijk over het hoofd gezien kon worden. Nochtans heeft dit een belangrijke weerslag op therapeutisch vlak: de verslavingsproblematiek reageert vaak onvoldoende op een behandeling indien de ADHD niet gediagnosticeerd wordt en dus onbehandeld blijft (8). Op die manier kan de onderliggende ADHD de chroniciteit van de verslaving in de hand werken.

Bij volwassenen met ADHD is comorbiditeit meer regel dan uitzondering (9). Van de klinische bevolking met ADHD

heeft 75% minstens één andere psychiatrische stoornis (10). Omgekeerd is ook geweten dat de prevalentie van ADHD hoog is bij middelengebruikers en dat adolescenten met ADHD op een jongere leeftijd beginnen met drugs of alcohol in vergelijking met leeftijdsgenoten (11). De middelengerelateerde stoornis is ernstiger bij hen en vertoont een chronischer verloop (12).

Het is geen sinecure om de diagnose van ADHD te stellen wanneer een middelengerelateerde stoornis op de voorgrond staat. Net zoals in de hier besproken casus kan de middelengerelateerde stoornis immers de symptomen van ADHD camoufleren of nabootsen. Daarom wordt aangeraden om een voldoende lange *cleane* observatieperiode in te lassen (13). Een andere valkuil in de diagnostiek van ADHD bij middelenmisbruik zijn de cognitieve stoornissen, in het bijzonder de geheugenstoornissen. Deze geheugenstoornissen, veroorzaakt door een intoxicatie, kunnen verward worden met de concentratiestoornissen kaderend binnen de ADHD-problematiek (14). Naarmate de patiënt langer absteinent is, zullen de cognitieve functies veelal herstellen. Vaak is een opname in een residentieel centrum met detoxificatie aangewezen om tot de juiste diagnose te komen. De opname van de patiënte creëerde deze mogelijkheid. Dit onderstreept nogmaals het belang van een voldoende lange *cleane* observatieperiode en een heteroanamnese (13, 15). Zoals deze casus eveneens aantoonde, kan een heteroanamnese echter vaak niet gerealiseerd worden bij volwassenen met middelenaafhankelijkheid wegens relationele problemen met de familie ten gevolge van de verslaving.

Een laatste factor die kan leiden tot een onderdiagnose van ADHD, is genderbias: hoogstwaarschijnlijk wordt ADHD ondergediagnosticeerd bij meisjes (16, 17). In de literatuur betreffende gender-

bias bij ADHD worden verschillende verklaringen vooropgesteld.

Een eerste verklaring verwijst naar de gehanteerde diagnostische criteria voor ADHD. Deze zijn ontwikkeld op basis van onderzoek van voornamelijk hyperactieve, impulsieve jongens, vaak met oppositioneel gedrag en slechte schoolresultaten. Deze criteria zijn minder relevant voor meisjes (18, 19). De hyperactiviteit neemt bij meisjes zowel in de kindertijd als op volwassen leeftijd een andere vorm aan en uit zich eerder in inwendige onrust en meer sociaal aanvaardde gedragingen zoals roddelen of “de kletskeus uithangen”, waarvoor minder snel professionele hulp gezocht wordt (20). Ook de besproken patiënte vertoonde eerder een dergelijk gedragspatroon, dat minder aanleiding geeft voor een doorverwijzing.

Een tweede verklaring is dat bij meisjes ADD “overwegend type onoplettendheid” twee keer meer voorkomt dan bij jongens. De aandachts- en de concentratieproblemen vallen als het ware minder op dan het impulsieve, hyperactieve gedrag. Het is daarom niet toevallig dat de diagnose van ADD bij 50% van de patiënten gemist wordt (16, 19). Aandachtsproblemen geven later vaak aanleiding tot disfunctioneren, namelijk wanneer er hogere academi-

sche, sociale en/of professionele verwachtingen gesteld worden. Het chronisch compenseren van de aandachtsstoornis om te voldoen aan de verwachtingen van de omgeving is vermoeiend en heeft uiteindelijk een negatieve invloed op het zelfbeeld en de ontwikkeling en dit tot in de volwassenheid (16, 21, 22).

Besluit

Vooraanstaande Europese deskundigen, leden van het “*European Network Adult ADHD*”, zijn van mening dat de diagnose van ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*) bij volwassenen vandaag nog vaak gemist wordt. Het klinische beeld van ADHD wordt onvoldoende herkend en er bestaan nog heel wat misvattingen over de aandoening. Door middel van deze casuïstiek wordt er dan ook meer aandacht gevraagd voor de ADHD-diagnostiek en dit in het bijzonder bij jongvolwassen vrouwen met verslavingsproblemen aangezien onderbehandeling negatieve gevolgen kan hebben voor het functioneren, het welbevinden en de verdere ontwikkeling van de patiënte. Aangezien dit manuscript zich concentreert op de differentiaaldiagnose van ADHD bij verslavingsproblemen, wordt het therapeutische aspect niet verder uitgewerkt.

Mededeling
Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Referenties

1. Kooij J. ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Pearson 2010;242.
2. Kooij J. ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Pearson 2010;89.
3. Kooij J. ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Pearson 2010;101:238.
4. Kooij J. ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Pearson 2010;101-2:238-41.
5. Kooij J, Buitelaar JK, van den Oord EJ, et al. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 2005;35:817-27.
6. Kooij J. ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Pearson 2010;64.
7. Turgay A. Treatment of comorbidity in conduct disorder with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Essent Psychopharmacol* 2005;6:277-90.
8. Quinn PO. Treating adolescent girls and women with ADHD: gender-specific issues. *J Clin Psychol* 2005;61:579-87.
9. Cumyn L, French L, Hechtman L. Comorbidity in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2009;54:673-83.
10. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1792-8.
11. Wilens TE. The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):4-8.
12. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: the European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010;10:67.
13. Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:283-301.
14. Kooij J. ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Pearson 2010:88.
15. Upadhyaya HP. Managing attention-deficit/hyperactivity disorder in the presence of substance use disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):23-30.
16. Kooij J. ADHD bij volwassenen. Diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Pearson 2010:30-1.
17. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:217-28.
18. Biederman J, Mick E, Faraone SV, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002;159:36-42.
19. van den Ban EF, Buitelaar JK. Gendersverschillen bij ADHD en autisme op jonge leeftijd. *Tijdschr Psychiatr* 2002; 44:403-8.
20. Waite R. Women and attention deficit disorders: a great burden overlooked. *J Am Acad Nurse Pract* 2007;19:116-25.
21. Keltner NL, Taylor EW. Messy purse girls: adult females and ADHD. *Perspect Psychiatr Care* 2002;38:69-72.
22. Waite R. Women with ADHD: it is an explanation, not the excuse du jour. *Perspect Psychiatr Care* 2010;46:182-96.

Neurologische en psychiatrische bijwerkingen van mefloquine

De FDA heeft de medische gemeenschap gewaarschuwd voor het gebruik van het antimalariamiddel mefloquine en meer bepaald voor de **neurologische en psychiatrische bijwerkingen** van dit product.

Neurologische bijwerkingen zijn duizeligheid, evenwichtsverlies en oorsuizen. Mogelijke psychiatrische bijwerkingen zijn angst, wantrouwen, depressie, hallucinaties, vreemde dromen en ook een hoger risico op zelfmoordgedrag.

Een klinische studie heeft aangetoond dat 29% van de patiënten die mefloquine hadden ingenomen, minstens één van die bijwerkingen heeft ontwikkeld. Volgens de FDA houden de bijwerkingen aan gedurende maanden of zelfs jaren na stopzetting van de behandeling.

De toediening van mefloquine moet worden vermeden of onderbroken als een patiënt neurologische of psychiatrische symptomen ontwikkelt. Mefloquine moet dan worden vervangen door een ander antimalariamiddel.

De generiek
van Zaldiar®

37,5/325mg 20 tab.
37,5/325mg 60 tab.
37,5/325mg 90 tab.

Publieks-
prijzen: C
7,34 €
12,89 €
17,16 €

Remgeld
(actief): C
2,05 €
5,88 €
8,82 €

Remgeld
(OMNIO): C
2,05 €
5,88 €
8,82 €

Tramadol - Paracetamol Teva®

20
tabletten

60
tabletten

UNIEKE VERPAKKING
NOG VOORDEELIGER

90
tabletten

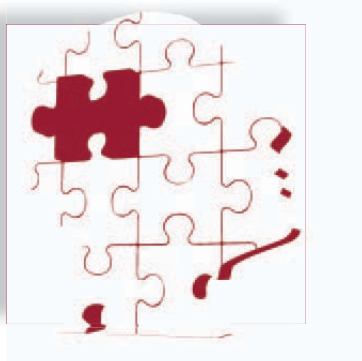


Altijd terugbetaald in C

TRAMADOL-PARACETAMOL TEVA®

37,5 mg/325 mg / 20, 60 & 90 filmomhulde tabletten

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Tramadol/Paracetamol Teva 37,5 mg/325 mg filmomhulde tabletten **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke filmomhulde tablet bevat 37,5 mg tramadolhydrochloride en 325 mg paracetamol. **FARMACEUTISCHE VORM** Filmomhulde tablet. Perzikkleurige, capsulevormige, filmomhulde tablet met de opdruk T37.5 op één zijde en A325 op de andere zijde. **KLINISCHE GEGEVENS** **Therapeutische indicaties** Tramadol/Paracetamol Teva tabletten is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige pijn. Het gebruik van tramadol/paracetamol moet beperkt worden tot patiënten met matige tot ernstige pijn waarvoor een combinatie van tramadol en paracetamol nodig wordt geacht. **Dosering en wijze van toediening** **Dosering** Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) Het gebruik van tramadol/paracetamol moet beperkt worden tot patiënten met matige tot ernstige pijn waarvoor een combinatie van tramadol en paracetamol nodig wordt geacht. De dosis moet aangepast worden naargelang de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Een startdosis van twee tabletten tramadol/paracetamol wordt aanbevolen. Bijkomende dosissen kunnen zo nodig ingenomen worden maar het totaal aantal tabletten mag niet meer dan 8 tabletten (equivalent aan 300 mg tramadol en 2600 mg paracetamol) per dag bedragen. Het interval tussen twee dosissen mag niet minder dan 6 uur bedragen. Tramadol/paracetamol mag in geen geval langer toegediend worden dan strikt noodzakelijk is. Als herhaald gebruik of een langdurige behandeling met tramadol/paracetamol nodig is als gevolg van de aard en de ernst van de ziekte, is een nauwgezette, regelmatige monitoring vereist (met onderbrekingen in de behandeling, indien mogelijk) om te evalueren of een voortzetting van de behandeling noodzakelijk is. Pediatrie patiënten De veiligheid en werkzaamheid van tramadol/paracetamol bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. De behandeling wordt bijgevolg niet aanbevolen in deze populatie. Oudere patiënten In de regel is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij oudere patiënten ouder dan 75 jaar kan de uitscheiding zijn verlengd. In dat geval dient het doseringsinterval aan de hand van de behoefte van de patiënt te worden verlengd. Nierinsufficiëntie De uitscheiding van tramadol is vertraagd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt. Omwille van de aanwezigheid van tramadol wordt het gebruik van tramadol/paracetamol niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min). In geval van matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 en 30 ml/min), moet het interval tussen de dosissen verlengd worden tot 12 uur. Aangezien tramadol slechts zeer traag verwijderd wordt door hemodialyse of door hemofiltratie, is de toediening na dialyse gewoonlijk niet nodig om het pijnstillende effect te behouden. Leverinsufficiëntie De uitscheiding van tramadol is vertraagd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mag tramadol/paracetamol niet gebruikt worden. **Wijze van toediening** Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden, met een voldoende hoeveelheid vloeistof. Ze mogen niet gebroken of gekauwd worden. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden of psychotrope geneesmiddelen. Tramadol/paracetamol mag niet toegediend worden aan patiënten die monoamineoxidase-inhibitoren krijgen of minder dan twee weken na stopzetting van deze geneesmiddelen. Ernstige leverfunctiestoornis. Epilepsie die niet gecontroleerd is met een behandeling. **BIJWERKINGEN** De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen tijdens de klinische studies die uitgevoerd werden met de combinatie tramadol/paracetamol, waren misselijkheid, duizeligheid en slaperigheid die waargenomen werden bij meer dan 10% van de patiënten. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Psychische stoornissen. Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10): verwardheid, stemmingswisselingen (angst, zenuwachtigheid, euforie), slaapstoornissen. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): depressie, hallucinaties, nachtmerries, amnesie. Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000): genesmiddelaanhankelijkheid. Zenuwstelselaandoeningen. Zeer vaak (≥ 1/10): duizeligheid, slaperigheid. Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10): hoofdpijn, bevingen. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): onwillekeurige spiercontracties, paresthesiën. Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000): ataxie, convulsies. Oogaandoeningen. Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000): wazig zicht. Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): tinnitus. Hartaandoeningen. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): palpaties, tachycardie, aritmie. Bloedvataandoeningen. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): hypertensie, opvliegers. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): dyspneu. Maagdarmstelselaandoeningen. Zeer vaak (≥ 1/10): misselijkheid. Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10): braken, constipatie, droge mond, diarree, buikpijn, dyspepsie, flatulentie. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): dysfagie, melaena. Huid- en onderhuidaandoeningen. Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10): zweten, pruritus. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): huidreacties, (bijv. huiduitslag, urticaria). Nier- en urinewegaandoeningen. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): albuminurie, mictiestoornissen, (dysurie en urineretentie). Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): rillingen, borstpijn. **Onderzoeken**. Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100): verhoogde levertransaminasen. **Post-marketing gegevens**. Zeer zelden (< 1/10.000): misbruik. Hoewel niet waargenomen in klinische studies, kan het optreden van de volgende bijwerkingen waarvan bekend is dat ze verband houden met de toediening van tramadol of paracetamol, niet uitgesloten worden: Tramadol. Posturale hypotensie, bradycardie, collaps (tramadol). Postmarketing surveillance van tramadol toonde zeldzame veranderingen van het warfarine-effect, waaronder verlenging van de protrombintijd. Zeldzame gevallen (≥ 1/10.000 tot < 1/1000): allergische reacties met respiratoire symptomen (bijv. dyspneu, bronchospasmen, wheezing, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie. Zeldzame gevallen (≥ 1/10.000 tot < 1/1000): veranderingen van de eetlust, motorische zwakte en respiratoire depressie. Na de toediening van tramadol kunnen psychische bijwerkingen optreden die individueel variëren in intensiteit en aard (afhankelijk van de persoonlijkheid en de duur van de medicatie). Ze omvatten stemmingswisselingen (gewoonlijk opgetogenheid, occasioneel dysforie); veranderingen in de activiteit (gewoonlijk vermindering, occasioneel toename) en veranderingen in de cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. beslisgedrag, perceptiestoornissen). Verergering van astma werd gemeld hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Symptomen van ontwenningssyndroom, vergelijkbaar met deze die optreden bij stopzetting van opiaten, kunnen als volgt optreden: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen die zeer zelden werden waargenomen als tramadolhydrochloride plots wordt gestopt, omvatten: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesiën, tinnitus en ongewone symptomen van het centraal zenuwstelsel. Paracetamol Bijwerkingen van paracetamol zijn zeldzaam maar overgevoeligheid inclusief huiduitslag kan optreden. Er waren meldingen van bloeddyscrasie inclusief trombocytopenie en agranulocytose, maar deze waren niet noodzakelijk causaal gerelateerd aan paracetamol. Er waren verschillende meldingen die suggereren dat paracetamol hypoprotrombinemie kan veroorzaken als het wordt toegediend samen met warfarine-achtige stoffen. In andere studies was de protrombintijd niet veranderd. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Teva Pharma Belgium N.V. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** BE429353. **AFLEVERINGSWIJZE** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN LAATSTE GOEDKEURING VAN DE TEKST:** 05/2013.



De inflammatoire aspecten van neurodegeneratieve ziekten worden nog steeds grotendeels miskend, ook al omdat hun evolutieve proces vrij onbelangrijk is. Of dat dachten we tot voor kort toch. Wanneer en hoe verschijnen ze in het pathogene proces? Is ontsteking een belangrijke oorzakelijke factor, of gewoon een gevolg? In dit artikel geven we u een overzicht – op basis van epidemiologische observaties die 12 jaar teruggaan – van de evolutie van de kennis in dit domein, en meer specifiek in de context van de ziekte van Alzheimer. In het bijzonder zullen we het hebben over het begrip ‘inflammasoom’ en zullen we de complexiteit van de intermediaire moleculen trachten te verduidelijken. Verder wordt een zeer recente publicatie over een therapeutische toepassing – via de B1R-receptor van bradykinine – bij een muismodel van de ziekte van Alzheimer besproken. Dit creëert hoop op therapeutische toepassingen bij de mens, maar dan met andere doelwitten dan die van de klassieke NSAID’s.

HET VERBORGEN GELAAT VAN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER: DE NEURO-INFLAMMATOIRE ASPECTEN

Jean-Emile Vanderheyden,
in samenwerking met
prof. Jean-Noel Octave (voorzitter
van het *Institut de Neuroscience*
(IoNS), UCL)

Inleiding

De inflammatoire aspecten van neurodegeneratieve ziekten worden nog steeds grotendeels miskend, ook al omdat hun evolutieve proces vrij onbelangrijk is. Of dat dachten we tot voor kort toch. Wanneer en hoe verschijnen ze in het pathogene proces? Is ontsteking een belangrijke oorzakelijke factor, of gewoon een gevolg? (1) Vooral door de opstapeling van abnormale eiwitaggregaten worden de neuronen en de gliacellen daarrond, een ontstekingshaard.

De ernst van die ontstekingsreactie kan variëren, om nog vrij duistere redenen: de Lewy-body's die aanwezig zijn in de neuronen van de mesencefalische substantia nigra en die typisch zijn voor de ziekte van Parkinson, geven bijvoorbeeld veel minder ontstekingsreactie dan de seniele plaques bij de ziekte van Alzheimer. Dit houdt misschien verband met het immunogene karakter van hun inhoud, respectievelijk hoofdzakelijk alfasynucleïne en het welbekende amyloïde peptide Abeta-42, dat wellicht meer immunogeen is.

Een studie van 12 jaar geleden had uitgewezen dat patiënten die regelmatig niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) namen, minder risico liepen op evolutie naar de ziekte van Alzheimer.

Baanbrekend onderzoek

De ziekte van Alzheimer is niet zuiver cognitief. Er zijn ook geassocieerde cerebro-vasculaire stoornissen aanwezig, die toe te schrijven zijn aan de ‘amyloïde angiopathie’. De neuro-inflammatoire afwijkingen zijn veel minder goed bekend. Een studie

van 12 jaar geleden had uitgewezen dat patiënten die regelmatig niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) namen, minder risico liepen op evolutie naar de ziekte van Alzheimer. Sindsdien wordt bij alzheimer ook een inflammatoire component vermoed. In't Velt et al. (2) publiceerden in 2001 een Nederlandse epidemiologische studie bij een cohort van bijna 7.000 vrijwilligers vanaf 55 jaar: ze stelden vast dat langdurig gebruik van NSAID's - gedurende minstens 24 maanden - bescherming lijkt te bieden tegen alzheimer, maar niet tegen vasculaire dementie! Het relatieve risico op de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer bedroeg 0,95 bij patiënten die gedurende korte tijd NSAID's namen, 0,20 voor langdurig gebruik en 0,76 voor langdurig gebruik van acetylsalicylzuurzouten – wat erop wijst dat dit type behandeling in deze context nutteloos is.

Maar de behandeling van deze aandoening met NSAID's gaf zeer zwakke resultaten (3). De componenten waarvan wordt vermoed dat ze een rol spelen in de neuro-inflammatoire reactie zijn de microgliacellen en astrocyten, het complementsysteem, cytokines en chemoki-

Behandeling

Enkel cholinesteraseremmers (rivastigmine, donepezil, galantamine) en memantine (glutamaatantagonist op de NMDA-receptor) zijn op EBM-niveau erkend als werkzame geneesmiddelen op basis van uiteenlopende studies, de eerste voor de lichte tot matig-ernstige stadia van de aandoening en het laatste voor de matig-ernstige tot ernstige stadia. De resultaten blijven hoofdzakelijk beperkt tot een vertraging van de evolutie van de aandoening, met weinig of geen reële cognitieve verbetering. De gedragsstoornissen kunnen wel worden verbeterd, zodat tijdelijk nog een relatieve autonomie mogelijk is.

Welke symptomen?

Typisch voor de ziekte van Alzheimer zijn de moeilijkheden om nieuwe informatie op te slaan of zich recente gebeurtenissen te herinneren. Feiten uit het verleden worden dan weer goed onthouden. De symptomen zijn het gevolg van een opslagprobleem, en zijn dus weinig of niet gevoelig voor contextuele details! Deze verstoring van het recente episodische geheugen kan echter onopgemerkt blijven in het routinematige, repetitieve functioneren van een bejaarde. Problemen met het procedurele geheugen kunnen daarentegen gemakkelijker worden vastgesteld (bijvoorbeeld verlies van het gebruikelijke vermogen om een toestel te programmeren, zoals een wekker, een tv of een videorecorder, een recept te volgen om iets te bereiden, telkens opnieuw in het kookboek moeten kijken), evenals de topografische problemen (verloren lopen in de eigen buurt...). Geheugenproblemen door afleiding, verstrooidheid of een slechte organisatie, wanorde... zijn niet typisch.

Ook aandachtsproblemen komen voor, en - op het vlak van taal - woordvindingsstoornissen die vroeg verschijnen voor voorwerpen, heel gebruikelijke namen of voornamen. Dit alles geeft aanleiding tot het klassieke symptoom van 'het hoofd naar de partner draaien' tijdens de anamnese en het neuropsychologische onderzoek. Desoriëntatie in tijd en ruimte en - vaak paranoïde - gedragsstoornissen, verschijnen meestal iets later.

Zeldzamer is ontregeling van de slaap door de aandoening (met als gevolg een verstoord nycthemeraal ritme, onder andere door het typische 'sundowning' of opwinding 's avonds, afname van de paradoxale of REM-slaap (*Rapid Eye Movements*), en vervlakking van de temperatuurcurve). Maar ook dan moet worden gedacht aan de ziekte van Alzheimer.

nes (3). Als belangrijke immuuncellen in de hersenen zijn microgliacellen gevoelig voor hun omgeving en worden ze dus onder andere geactiveerd door de seniele plaques: ze kunnen dus het bèta-amyloïde peptide fagocyteren en pro-inflammatoire cytokines vrijzetten, die vervolgens inwerken op de omliggende neuronen (3).

Wat is de oorsprong van de (micro)gliale ontstekingsreactie bij de ziekte van Alzheimer?

De ontstekingsreactie van de gliacellen (astrocyten en oligodendrocyten) en vooral de microgliacellen van de zone van de hippocampus wordt in het kader van alzheimer voornamelijk gemedieerd door de vrijzetting van een cytokine, de interleukine 1-bèta of IL1-bèta. Dit wordt aangemaakt als het inflammasoom, een cytoplasmatisch eiwitcomplex, wordt geactiveerd door de aanwezigheid van

abnormale - en dus te elimineren - stoffen zoals abnormale eiwitaggregaten. Het door het NLRP3-gen gecodeerde inflammasoom (4-5) is een complex van meerdere eiwitten dat het caspase 1 activeert, wat aanleiding geeft tot de secretie van pro-inflammatoire cytokines: de interleukines IL1-bèta en IL-18 (**Figuur**) (6). Het inflammasoom wordt niet enkel geactiveerd door micro-organismen, maar ook door metabole disfuncties, zoals het geval is bij alzheimer (6).

Deze ontstekingsreactie lijkt heilzaam te zijn zolang ze niet te hevig is, en leidt onder meer tot gliale stimulatie van de vroege eliminatie van die aggregaten, bijvoorbeeld via fagocytose door de microgliacellen. Als er echter te veel interleukines, meer specifiek IL1-bèta, worden vrijgezet, heeft dat nefaste gevolgen op het niveau van de omliggende neuronen, door versnelling van de amyloïde

cascade, wat leidt tot hun 'dood' door apoptose (1).

Deze ontstekingsreactie beter controleren is dus een therapeutische benadering die mogelijk kan worden toegevoegd aan de multitherapie die bij deze complexe aandoening, toch zeker op fysiopathologisch niveau, noodzakelijk is. Dat is dan ook de onderzoekspiste waarop Belgische vorsers (onder andere aan de UCL, Brussel) en onderzoekers wereldwijd zich concentreren. Ze werken met neuronale en gliale celkweken van dierlijke oorsprong en op muismodellen via de *knock-out*techniek.

Deze neuro-inflammatoire afwijkingen lijken namelijk te worden gemedieerd door het kallikreïne-kininesysteem. Kinines, ook wel bradykinine en kallidine genoemd, zijn pro-inflammatoire en vasoactieve peptiden die werken via activering van twee, aan het G-eiwit gekoppelde receptoren, B1R en B2R. Inhibitie van de activering van deze receptoren zou dus wel eens therapeutische mogelijkheden kunnen bieden!

Therapeutische toepassingen bij een muismodel

Onderzoekers uit Montreal (Neurologisch instituut en ziekenhuis, Neuro; McGill Universiteit; en Universiteit van Montreal) publiceerden onlangs in het *Journal of Neuroinflammation* (7) dat blokkering van de B1R-receptor het in een muismodel van de ziekte van Alzheimer, zelfs in een gevorderd stadium van de ziekte, mogelijk maakt om de cognitieve en cerebrale vasculaire functie aanzienlijk te verbeteren, met een vermindering van de toxische amyloïde peptiden. Een hogere concentratie van de B1R-receptor is namelijk geassocieerd met de uitgebreidheid van de seniele plaques en met de geheugenproblemen. Blokkering van deze receptor met SSR240612 (10mg/kg/dag gedurende 5 tot 10 weken versus placebo = 've-

Blokkering van de B1R-receptor maakt het op een muismodel van de ziekte van Alzheimer, zelfs in een gevorderd stadium van de aandoening, mogelijk om de cognitieve functie aanzienlijk te verbeteren.

hikel') geeft bij transgene muizen die een gemuteerde vorm van het APP uitdrukken (*Amyloid Precursor Proteïne*), aanleiding tot een verbetering van het ruimtelijke leervermogen en van het geheugen, gemeten met de test van Morris of *water maze*. Het heeft ook een gunstig effect op cerebrovasculaire parameters. Bovendien is de microgliale, maar niet de astrogliale, concentratie van het toxische peptide A- β 42 met ongeveer 50% verminderd (7).

Conclusies

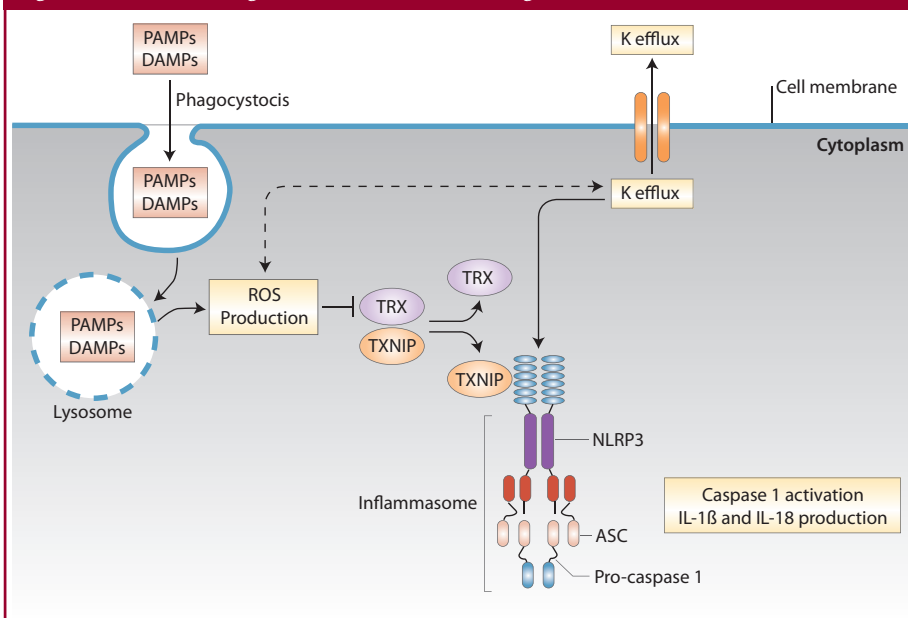
De voorbije tien jaar is consistente vooruitgang geboekt in het onderzoek naar de inflammatoire component van neurodegeneratieve ziekten, en dan vooral de ziekte van Alzheimer. De fysiopathologische aspecten hiervan zijn zeer complex, maar worden steeds beter in kaart gebracht, onder meer doordat vrij recent een inflammasoom werd aangetoond in het cytoplasma van de glia- en dan voor-

al de microglia-cellen. De eerste therapeutische resultaten zijn een feit, toch bij een muismodel van de ziekte van Alzheimer. Toepassingen bij mensen worden verwacht in de komende jaren, maar dan zeker met andere doelwitten dan die van de klassieke NSAID's, meer specifiek de receptor van bradykinine type B1.

Referenties

1. Krause D, Müller N. Neuroinflammation, Microglia and Implications for Anti-Inflammatory Treatment in Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2010 (2010) Article 1 732806 (9 pages). Doi:10.4061/2010/732806.
2. In't Velt BA, Ruitenberg A, Hofman A et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-21.
3. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(2):289-305.
4. Tan MS, Yu JT, Jiang T et al. The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2013;May19.
5. Wang Y, Yang C, Mao K et al. Cellular localization of NLRP3 inflammasome. *Protein&Cell* 2013;4(6):425-31.
6. Tshopp J, Schroder K. NLRP3 Inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nature Reviews Immunology* 2010;10:210-5.
7. Lacoste B, Tong XK, Lahjouji K, Couture R et al. Cognitive and cerebrovascular improvements following kinin B1 receptor blockade in Alzheimer's disease mice. *Journal of Neuroinflammation* 2013;10(1):57.

Figuur: Inflammasoom gecodeerd door het NLRP3-gen.



Laquinimod: rekening houden met de desiderata van de patiënt en de doelstellingen van de arts

Dominique-Jean Bouilliez

Het doel van de huidige ziektemodificerende geneesmiddelen is om de ontsteking bij *relapsing remitting MS* te verminderen, wat een beschermend effect kan hebben en tevens het herstel van de letsels bij MS kan bevorderen. Laquinimod is een nieuw, peroraal, ziektemodificerend middel dat inwerkt op het immuunsysteem en het zenuwstelsel beschermt. Een samenvatting van de presentatie door prof. Patrick Vermersch (Rijssel).



Prof. Patrick Vermersch (Rijssel)

De patiënten willen vooral dat hun handicap niet verergert, maar slechts 36% van de neurologen volgt hen daarin. De neurologen willen immers vooral de frequentie van opstoten verlagen (1). “Die twee aspecten van de ziekte evolueren echter *parallel*”, aldus Patrick Vermersch (Rijssel). “Om de doelstellingen van beide partijen te realiseren, moet men dus een behandeling geven die weefselsletsels en het verlies van hersenweefsel voorkomt.” Hersenatrofie is immers een goede, indirecte

marker van het risico op verergering van de handicap (2). “Men moet dus de voorkeur geven aan geneesmiddelen die in het hersenweefsel dringen”, vervolgde hij. Laquinimod dringt in het hersenweefsel en bereikt er een concentratie die gelijk is aan 7-8% van de serumconcentratie (3).

Het werkingsmechanisme van laquinimod is nog niet volledig opgehelderd. Bij dieren heeft laquinimod een effect op de cytokinerespons: het bevordert een Th2-respons bij acute of chronische experimentele auto-immune encefalomyelitis. Het antagoniseert ook de pro-inflammatoire cytokines (TNF-alfa, IL-6, IL-13, IL-17 en IFN-gamma), beschermt de neuronen en vermindert ook de demyelinisatie en de axonale letsels. In-vitrogegevens bij de mens wijzen op een geringere secretie van IL-17 door perifere mononucleaire cellen van gezonde vrijwilligers en signaleren een daling van de pro-inflammatoire cytokines (IL-3, G-CSF...) bij patiënten met een *de novo relapsing remitting MS* (4). Laquinimod remt voorts de activering van astrocyten (5) en microglia (6, 7) en gaat zowel het verlies als letsels van de oligodendrocyten tegen (8). Laquinimod is dus een nieuw, peroraal, immunomodulerend middel dat ontstekingsremmende eigenschappen bezit en mogelijk het hersenweefsel beschermt (4).

ALLEGRO en BRAVO: resultaten zoals verwacht

ALLEGRO, de eerste fase III-studie van het klinischeontwikkelingsprogramma van laquinimod, werd uitgevoerd bij 1.106 patiënten met RRMS die werden behandeld met een placebo of laquinimod 0,6mg. Laquinimod had een duidelij

kelijk effect op het primaire eindpunt (geannualiseerd relapspercentage: -23% versus placebo; $p = 0,0024$). Ook daalde het aantal ernstige opstoten: het geannualiseerde percentage opstoten waarvoor een ziekenhuisopname vereist was, daalde met 38% en het geannualiseerde percentage opstoten waarvoor corticosteroiden intraveneus moesten worden toegediend, daalde met 37% (8). De dubbelblinde periode van 2 jaar werd gevolgd door een open extensiefase waarin alle patiënten laquinimod kregen. De resultaten van de tweede fase III-studie, de BRAVO-studie, gaan in dezelfde zin (9). Laquinimod verlaagde het aantal nieuwe Gd⁺-letsels opmerkelijk en verminderde ook significant de progressie van de handicap na 3 maanden: -35,9% in de ALLEGRO-studie en -33,5% in de BRAVO-studie. Dit effect manifesteerde zich zeer snel na het begin van de behandeling. Laquinimod voldoet tot slot aan de opdrachtbeschrijving van Patrick Vermersch, aangezien dit middel het verlies van hersenweefsel significant afremt (32,8%, $p < 0,0001$ in de ALLEGRO-studie en 27,5%, $p < 0,0001$ in de BRAVO-studie) en maar weinig bijwerkingen veroorzaakt (slechts 6,4% van de patiënten heeft de behandeling wegens bijwerkingen stopgezet, tegen 4,7% in de placebogroep) (10). “Laquinimod stabiliseert tevens de impact van de ziekte op de vermoeidheid en de cognitieve stoornissen”, concludeerde Patrick Vermersch.

Referenties

1. de Sèze J, et al. Patient Prefer Adherence 2012;6:263-73.
2. Fisher E, et al. Neurology 2002;59(9):1412-20.
3. Brück W, Zamvil S. Expert Rev Clin Pharmacol 2012;5(3):245-56.
4. Brück W. Oral communication. ECTRIMS 2011.
5. Brück W, et al. AAN 2011. Abstract#P05-030.
6. Wang J, et al. AAN 2010. Abstract#P04-222.
7. Yong V, et al. AAN 2011. Abstract#P02-184.
8. Comi G, et al. N Engl J Med 2012;366(11):1000-9.
9. Vollmer T, et al. ECTRIMS 2011. Abstract#148.
10. Comi G, et al. AAN 2012. Abstract#P04.132.

In deze tekst bespreken we de vroege psychologische pathologie van baby's en jonge kinderen. Hoewel de pathologie vaak slecht gekend is, is het cruciaal dat ze wordt gediagnosticeerd om reden van de potentieel ernstige evolutie en de zeer interessante en snel doeltreffende behandelingsmogelijkheden waarover we beschikken op die leeftijd.

DOSSIER: PEDOPSYCHIATRIE

KLINISCHE ACHTERGROND VAN DE PERINATALITEIT EN HET JONGE KIND: PATHOLOGIE VAN DE RELATIE OUDERS–BABY

Dominique Charlier-Mikolajczak
Katholieke Universiteit Leuven

In talrijke onderzoeken is het belang aangetoond van interactie met volwassenen in zijn omgeving voor een baby (vooral de vader en de moeder). Het is ook bewezen dat de moeder haar psychisme 'schenkt' om het gehuil van haar baby – die nog niet kan praten – te interpreteren. Onze identiteit wordt dus gevormd ten opzichte van de andere (meestal de moeder en vervolgens de vader), die onze uitingen, ons gehuil interpreteert en voor ons verwoordt wat hij ervan begrijpt. Op deze manier worden de perceptie van de moeder (en de vader) en hun relatie tot de wereld doorgegeven aan de baby, die hierop reageert met zijn eigen mogelijkheden en middelen waarvan we tegenwoordig de competentie kennen.

De reacties van de baby op zijn omgeving zijn namelijk niet zonder gevolg voor de fantasmatische voorstellingen van zijn moeder en vervolgens zijn vader. Er is dus geen enkele directe en eenzijdige actie van de ene ten opzichte van de andere. Dit alles draagt bij tot de aanwezigheid van een relationeel klimaat¹ dat specifiek is voor elk kind.

Deze contacten en fantasmatische voorstellingen, de wieg van de relationele ontwikkeling van het kind, doordrenken in grote mate de latere voorstellingen van de baby en zijn een eerste fundament voor zijn latere vermogens om een relationeel, liefdes- en seksueel leven uit te bouwen op volwassen leeftijd.

De houding van de ouders en hun emotionele reacties verdienen dus bijzondere aandacht. Ze zijn de vrucht van hun voorstellingen en hun geschiedenis en eigenlijk één van de bouwstenen voor de ontwikkeling van het psychisme van de baby en van zijn subjectiviteit.

In het meest intieme van onszelf introduceert en situeert de Andere, die ons vreemd is, ons in de wereld. De kwaliteit van deze relatie en de bewuste en onbewuste voorstellingen van de moeder en vervolgens de vader zullen bepalend zijn voor een sterk bestaansgevoel bij het kind en het vermogen om zijn competenties en originaliteit te ontwikkelen. J. Brunner (1991) verwoordt het met veel verbeelding: *“Als we het leven binnenstappen, is het alsof we binnendringen op de scène van een theater waar de voorstelling al is begonnen: de plot nadert een hoogtepunt en bepaalt de rol die we erin kunnen spelen en de ontknoping waar we naartoe kunnen. Diegenen die al op de scène stonden, hebben een idee van het stuk dat wordt gespeeld. Ze weten vol-*

doende om negotiatie met de nieuwkomer mogelijk te maken."

Etiologie van perinatale stoornissen

Of het nu is op het vlak van de voorstellingen en de investering van de ouders (depressie, tekortschieten, verwaarlozing, enz.), de competenties van de baby en zijn reacties op de buitenwereld of de omstandigheden waarin hij of zij werd geboren (prematuriteit, neonatale pathologie, enz.), op basis van dit korte overzicht zien we dat verschillende omstandigheden een rol kunnen spelen in het ontstaan van stoornissen bij hele kleine kinderen.

Tegelijk speelt de medische 'cultuur' een niet-verwaarloosbare rol. We leggen de nadruk op de mogelijk gelijktijdige aanwezigheid van relationele disfuncties en somatische pathologieën bij deze kinderen. Op dat moment volstaat geruststellen niet. We riskeren dan zelfs om elke vorm van reflectie in de kiem te smoren! Als de arts aandacht aan de baby en zijn ouders besteedt, zal hij merken dat moeders, zelfs als ze zelf lijden, gevoelig blijven voor de moeilijkheden van hun baby. Als dit veerkrachtig vermogen door de pediater en het verzorgende personeel naar waarde wordt geschat, zal het een grote impact hebben op de positieve afloop van een moeilijk moment in de vroege kindertijd.

Omdat we niet kunnen werken met deze eventueel fantasmatische dimensies is de interactie moeder-kind en vervolgens vader-moeder-kind in zekere zin 'verstard', bevroren in het enkel streven naar de overlevingsfunctie van het lichaam. Over de relationele en menselijke dimensie van deze kleine tekens wordt niet gesproken en de disfuncties worden erger.

Het is een illusie te denken dat alle redenen die kunnen leiden tot een perinatale pathologie in enkele lijnen kunnen worden beschreven. We zullen ons hier beperken tot het beschrijven van de twee grote

categorieën van stoornissen die kunnen leiden tot een vroege stoornis bij een baby.

- Een **ernstig tekort aan verzorging**. Het is de pathologie van 'een gebrek aan' die het ernstigst is. Hierbij kan het gaan om een vroege scheiding om verschillende redenen, die niet wordt gecompenseerd door de instelling waar het kind wordt opgevangen (ziekenhuis of opvangtehuis), maar ook en vooral tekorten die verband houden met de afwezigheid van affectieve betrokkenheid en zorg van de ouder of de vervanger voor zijn/haar baby, hoewel de mogelijke verzorger fysiek aanwezig is. Om uiteenlopende redenen, waarvan de belangrijkste een depressie bij de moeder is, investeert de moeder niet, niet meer, of onvoldoende in haar baby. In deze gevallen stellen we voornamelijk depressie bij de baby vast of ernstige psychosomatische stoornissen zoals anorexia, groeiachterstand, enz.
- Het omgekeerde is de pathologie van de '**overmatige excitatie**'. Te veel excitatie als gevolg van een angstige en controlerende interactieve hechting vanwege de moederende ouder stelt de baby bloot aan te veel stimulatie, waardoor zijn eigen ritme wordt verstoord. De zogenaamde 'parexcitatie'rol van de ouder', een begrip ontwikkeld door Freud, is hier verstoord. Een gebrek aan parexcitatie draagt bij tot globale overstimulatie of overstimulatie van bepaalde lichaamszones van het kind. Een sterke gerichtheid op de zone rond de mond of de anus kan aanleiding geven tot functionele pathologieën van deze zones (anorexie, braken, enz.).
- Om te kunnen spreken van een ernstige pathologie bij de baby volstaat het niet dat één ouder tekortschiet, voornamelijk de moederende ouder, maar dat het hele netwerk rond de dyade tekortschiet. De voorstellingen en ervaringen van de ouders zijn cruciaal om de ontplooiing van de band tussen moeder en kind mogelijk te maken en te valoriseren, of om die band te compenseren.

- Een vroege hospitalisatie (prematuriteit, neonatale pathologieën) en het lichamelijk invasieve karakter van bepaalde medische zorgen veroorzaken problemen die vergelijkbaar zijn met overstimulatie en soms affectieve tekorten (als de afdeling van het ziekenhuis een beperkt aantal verzorgenden heeft en de ouders om uiteenlopende redenen niet dicht bij hun baby kunnen zijn). Aan deze tegenwoordig goed gekende situaties wordt nog steeds te weinig gedaan. Ze kunnen aanleiding geven tot ernstige perinatale pathologieën of stoornissen op latere leeftijd.

Symptomatologie

Zonder in detail te treden over de talrijke manifestaties van vroege stoornissen overlopen we wat in een courante consultatie symptomatisch is voor een psychisch probleem bij een baby. We vermelden enkel de grote klinische categorieën, die elkaar uiteraard niet uitsluiten en vaak geassocieerd zijn. We hanteren de classificatie voorgesteld door L. Kreisler (ed. 1995²).

Achterstand, versnelling of disharmonie in de ontwikkeling

Aan de hand van de test van Brazelton (eerste maand) en die van Bayley (1 maand tot 30 maanden) waarmee de cognitieve, psychomotorische en sociale ontwikkeling wordt gemeten, kan de omvang van het probleem worden geëvalueerd.

Verstoring van de motorische activiteiten en de structurele tonus

Dit zijn voornamelijk lichamelijke hypo- of hypertonieën concomitant met over- of onderstimulatie door de omgeving. Bovendien kunnen talrijke repetitieve motorische activiteiten verschijnen in de loop van de eerste maanden, zoals deviaties van de blik, obsessief zuigen of helemaal niet zuigen, wiegen met het lichaam, en later activiteiten van het auto-erotische type (zoals manipulatie van een deel van het lichaam en masturbatie) of van het

auto-agressieve type (zoals zich bijten, knijpen en zichzelf op het hoofd slaan).

De psychosomatische expressie van psychische stoornissen

Dit is uiteraard een centrale piste in het klinisch beeld van perinatale stoornissen. Psychosomatische manifestaties van psychische stoornissen worden momenteel nog slecht gediagnosticeerd. Het is ook moeilijk toe te geven voor de ouders en de artsen die ermee worden geconfronteerd. De klassieke symptomatologische vormen kunnen worden ingedeeld in 3 hoofdtypes:

- eetstoornissen: regurgitaties, braken, anorexia zijn de belangrijkste vroege tekens;
- slaapstoornissen: hypo- en hypersomnie. Kinderen die om uiteenlopende redenen te veel worden gevoed (bijvoorbeeld omdat ze onophoudelijk huilen) kunnen bijvoorbeeld te vaak een passieve slaap vertonen, die hun interactie met de buitenwereld verstoort. Omgekeerd wordt een baby waarvan het gehuil moeilijk binnen de perken kan worden gehouden door de moeder continu overspoeld door de overmaat aan stimulaties die hij met zijn gehuil veroorzaakt en die hij slecht controleert;
- spijsverteringsstoornissen (zoals krampen in de eerste maand, constipatie en diarree), huidziekten (eczeem en later urticaria, haaruitval en psoriasis), ziekten of syndromen van de luchtwegen (huiltspasme, astma, herhaaldelijke oorontstekingen of rinofaryngeale aandoeningen treden vaak later op, in het tweede semester van het eerste levensjaar) en algemene symptomen (ondervoeding, groeiachterstand, enz.). Het is belangrijk om er in dit kader op te wijzen dat het lichamelijke onderzoek organische stoornissen aan het licht kan brengen die de psychische stoornissen en de problematische band tussen moeder en kind kunnen verergeren. Bijvoorbeeld: gastro-oesofageale reflux en de pijn aan de slokdarm die dit kan veroorzaken, moeten absoluut worden behandeld

om een verdere verstoring van de band tussen ouder en kind, die al verstoord is door interactieve of fantasmatische problemen van de ouders, te voorkomen.

Depressie bij baby's

Dit is jammer genoeg een minder zeldzame categorie dan vaak wordt gedacht. Depressie bij zuigelingen manifesteert zich in zeer uiteenlopende vormen, die we daarvoor hebben beschreven. We willen vooral benadrukken dat deze stoornis onomkeerbare schade kan aanrichten wanneer ze wordt miskend. Als ze vroeg wordt behandeld, verdwijnt ze meestal snel ondanks de vele (soms ernstige) symptomen. Het beeld van de door Spitz (1965) beschreven analitische depressie en hospitalisme komt tegenwoordig in principe niet meer voor in instellingen maar enkel thuis (zeer ongunstige sociofamiliale situaties, verwaarlozing of ernstige mishandeling). Deze klinische beelden hielden voornamelijk verband met ernstige kwantitatieve tekorten (oorlogssituaties, enz.).

Tegenwoordig wordt depressie bij zuigelingen (vooral vanaf het tweede semester van het eerste levensjaar, maar soms ook vroeger) voornamelijk gekenmerkt door wat onderzoekers '*blanc depression*' (het '*dode-moedercomplex*') noemen. Deze vorm wordt vastgesteld bij kinderen die plots worden geconfronteerd met de stopzetting of het failliet gaan van de '*moederholding*'. Heel plots en terwijl het koppel moeder-kind goed functioneerde, devitaliseren de onderlinge relaties tussen moeder en kind. De moeder is aanwezig maar psychisch afwezig. De relatie met de baby is functioneel, maar '*het hart is er niet langer bij*' (Golse 1995).

De opeenvolging van ontreddering, wanhoop en onthechting is typisch voor depressie bij zuigelingen.

- **Ontreddering:** de baby ontwikkelt eerst een angstige actieve fase waarin hij zijn moeder tracht te bereiken en om aandacht vraagt. De voornaamste tekens op

dat moment zijn: anorexie, slaapstoornissen, krijsen, huilen, overmatige prikkelbaarheid. Vaak is er wel degelijk een disfunctie van de interactieve band aanwezig. De houding van het glimlachende kind, dat voortdurend in interactie met zijn omgeving is, zijn blik beheerst en elke vorm van voedsel weigert of slecht slaapt, kan evenwel bedrieglijk zijn. De arts moet dus voorzichtig zijn alvorens hij een moeder die zich zorgen maakt om de problemen van haar baby weer naar huis stuurt. Heel vaak stellen de symptomen van de baby de moeder in staat om – soms met een enorm schuldgevoel – hun eigen depressie of hun gebrek aan affectieve investering in het kind aan te kaarten.

- **Wanhoop-onthechting:** als de hierboven beschreven mechanismen niets opleveren, ontstaat een echte depressieve fase. De ernstige vormen, die goed zijn beschreven door L. Kreiser, komen tot uiting via een zittend, onbeweeglijk of liggend kind, het lichaam opgerold, de rug gekeerd, een star gezicht, een lege blik, alsof de baby doof en blind is voor de omgeving. Uiteindelijk is de baby van alles onthecht, inclusief van zijn object van liefde, zijn moeder, en zijn zware inspanningen nodig om ervoor te zorgen dat de baby weer aanknoopt bij zijn omgeving en zijn plezier in interactie terugvindt.

Minder expliciete vormen of vormen die worden gemaskeerd door een organische pathologie, zijn vaak moeilijker vast te stellen. Toch vereisen ze onze aandacht. De belangrijkste symptomatische elementen zijn:

- thymische atonie (onverschilligheid, desinvestering, verlies van eetlust, verminderde motoriek, enz.);
- motorische inertie (traagheid, hypotonie, beperkte mobiliteit vooral ter hoogte van de romp en de wortel van de ledematen, beperkte en repetitieve psychomotorische initiatieven);
- arme interactieve communicatie: onthechtende of vermijdende blik,

terugplooiën van de baby op zichzelf, geen initiatieven meer en weinig reactie op prikkels;

- psychosomatische desorganisatie in verschillende vormen: anorexie, slapeloosheid, groei- en ontwikkelingsachterstand, frequente kno- en longinfecties, enz. De differentiële diagnose met asthenie is soms moeilijk te stellen.

Prognose

De evolutie verschilt van kind tot kind: er bestaan acute vormen die snel verdwijnen, of vormen die evolueren met intermitterende opstoten. Er bestaan ook andere subacute, aanslepende vormen die weken tot maanden kunnen aanhouden.

Voor depressie is de ernst van de psychopathologische beelden bij baby's niet noodzakelijk een reden voor een latere pathologische evolutie. Retrospectieve studies staven echter de hypothese dat baby's die een depressie hebben gehad later mogelijk een verhoogde kwetsbaarheid voor depressie ontwikkelen. Het aanhouden van de schadelijke omstandigheden geeft aanleiding tot chronische insufficiëntie van de hechting, waarvan de meest suggestieve vorm het 'lege gedrag' is, een vorm van depressie die zich manifesteert bij oudere kinderen die zijn blootgesteld aan chronische relationele insufficiëntie: het gedrag is coherent op cognitief vlak maar gericht op feitelijke elementen en leeg op affectief vlak. Het kind geeft de indruk dat het uitdrukingsloos, mechanisch functioneert, onverschillig is voor pijn en ontoegankelijk voor ongerustheid. Daarnaast is het relationeel niet-distinctief. Het kind gaat zonder onderscheid naar om het even wie. Deze kinderen lopen het risico aan hun omgeving te gaan 'kleven' in plaats van gedifferentieerde en evenwichtige relaties met hun familie aan te knopen. Dit kan de ontwikkeling van het kind tot een autonome volwassene in gevaar brengen. Het kind zal zijn evolutie echt inkapselen en wat Winnicott het *'false self'* noemt, ontwikkelen.

Behandeling

Naast de behandeling van een eventuele somatische pathologie gebeurt de behandeling van deze situaties ofwel ambulant, ofwel in het ziekenhuis.

De behandeling is multidisciplinair: pediater of behandelende arts en kinderpsychotherapeut (en eventueel een psychiater voor volwassenen bij ernstige pathologieën). De psychotherapeut geeft therapie voor moeder en baby samen, en voor vader-moeder-baby als de vader zich kan vrijmaken. Voor de meest ernstige vormen raden we 'workshops voor ouders en kind' aan met twee therapeuten: een psycholoog of kinderpsychiater en een psychomotorische therapeute.

Het belang van 'het temmen' van het lijden is fundamenteel in deze situaties waarin desillusies, depressie, somatisatie door hun symptomen het denkveld afsluiten. Dit impliceert dat we onze reactie op de stilte en/of de conflicten ernstig hebben geanalyseerd om te vermijden dat we ons direct aangetast voelen en om de verdere, mogelijke psychische verwerking te verhinderen.

In een eerste fase maken we kennis: we nemen de tijd om de situatie te begrijpen. Het risico nemen om te praten over de moeilijkheden vereist een (basis)vertrouwen in onszelf en in de andere. Dit vertrouwen is er niet meteen, vooral in deze situaties waarin eerst een vraag om somatische zorgen wordt geformuleerd. Daarom wordt een constant 'temwerk', het creëren van een ruimte zonder het risico op vervolging, voorgesteld. Dit vereist soms dat we afwezigheden, gemiste afspraken of - in het ziekenhuis - een onvoorziene ontmoeting in de gang... moeten respecteren. Elke situatie vraagt reflectie en creativiteit. Enkele principes lijken ons evenwel belangrijk om te respecteren:

- we benadrukken de noodzaak van het creëren van een bevredigende werkruimte voor de patiënten die ons

consulteren en verkiezen geen interpretaties te doen zolang dit vertrouwen niet aanwezig is. Dit vereist soms actief maar discreet geduld: soms worden we ook geconfronteerd met agressiviteit die door de ervaren spanningen naar boven komen;

- we moeten streven naar het formuleren van interpretaties die een reflectie op gang brengen, die het onderwerp niet afsluiten maar het op een andere manier verhelderen;
- we aarzelen niet om eerlijk te zijn maar waken er altijd over dat we onze indrukken verwoorden als een hypothese en niet als een waarheid.

Conclusies

Deze zin van René Hudaton is de rode draad in mijn werk met gezinnen en hun jonge kinderen. Die zin is ook mijn conclusie: "Welke vrijheid heeft een menselijk wezen om zich bewust te worden van zijn innerlijke gezicht als hij het niet ziet in de spiegel met een blik met een diep vertrouwen in hem?"

1) Ik hanteer hier de definitie van het sociale klimaat van E. Moyano Diaz (1983, p25): "Het sociale klimaat van een omgeving is een hypothetische constructie opgesteld uit de overeenstemmingen en het gebrek daaraan in de perceptie die subjecten hebben van uiteenlopende sociale, organisatorische en ruimtelijke (fysieke en architecturale) dimensies van hun omgeving. Deze percepties kunnen variëren in omvang (macro- en microsociaal) en verwijzen naar verschillende dimensies van de omgeving. Ze zijn beschrijvend van aard en kunnen worden gegroepeerd op basis van hun inhoud en verschillende variabelen, en vertonen graden in verhouding tot de functionele band met het gedrag van de subjecten in hun omgeving."

2) We wijzen erop dat deze symptomen aanwezig kunnen zijn in combinatie met of zonder een organische pathologie, maar dat er altijd een volledig lichamenlijk onderzoek moet worden uitgevoerd om dit uit te sluiten.

Referenties

- Charlier D. Les conduites alimentaires déviantes, Paris, PUF, 2010.
- Charlier D. Travail en réseau: quand l'hospitalisation d'un parent devient incontournable..., p 203-207, in Ma mère est Schizophrène, Schizophrénie et parentalité, sous la direction de Benoît Bayle, Ramonville Saint-Agne, Erès, 2008.
- Charlier D. Les fées du berceau. Contribution des représentations parentales à la formation du psychisme chez les nourrissons nés grands prématurés et nés à terme, p 25-49, in Handicap mental: prévention et accueil, Bruxelles, de Boeck et Larcier, 2007.
- Charlier D. Greffe psychique, in Enfances Adolescents, n°10, Bruxelles, 2006/2.
- Druon C. Les soins aux nouveau-nés en réanimation néonatale, Revue de Médecine Psychosomatique, 1994, 37-38, 187-198.
- Lebovici S. Le nourrisson, la mère et le psychanalyste, les interactions précoces, Paris, Paidós/Le Centurion, 1983.
- Lécuyer R, Pêcheux MG, Streri A. Le développement cognitif du nourrisson, Tours, Nathan, 1994.
- Stern D. Le monde interpersonnel du nourrisson, Paris, PUF, 1989.
- Winnicott D. Jeu et réalité, Paris, Gallimard, 1975.



In het geval van raadplegingen wegens pijn, is pijn van musculoskeletale aard een courant voorkomend probleem. Onder de abarticulaire aandoeningen heeft de tenniselleboog (of epicondylitis) een prevalentie van ongeveer 2%. Het is algemeen bekend dat deze aandoening veroorzaakt wordt door overbelasting van het tendinomusculair stelsel. Meer specifiek gaat het hier om de *extensor digitorum communis* ter hoogte van de epicondylus, waar de overbelasting een acute ontsteking (met oedeem, verhoogd bloeddebiet, pijn, enz.) veroorzaakt via weefselinfiltratie door macrofagen en mastocyten die ontstekingsversnellers vrijmaken. Deze ontstekingsversnellers activeren vervolgens perifere, nociceptieve neuronen.

BIEDT PET-SCAN DE MOGELIJKHEID OM ABARTICULAIRE ONTSTEKING IN EEN NEUROGEEN STADIUM TE VISUALISEREN?

Emilie Hanquinet

Na ongeveer drie maanden, in het stadium van de chronische ontsteking, stelt men tekenen vast van een progressieve weefseldegeneratie. De ontstoken cellen worden vervangen door een groter aantal zenuwvezels en neurotransmitters, vooral van substantie P, dat bindt aan de neurokinine-1 receptor (NK1R). Deze receptoren bevinden zich nochtans niet in de perifere zenuwen, maar situeren zich vooral op het niveau van immuuncellen zoals de macrofagen, de mastocyten en de lymfocyten. Het vrijmaken van de substantie P door zenuwvezels activeert de NK1R en onderhoudt de inflammatoire reactie: dit bepaalt de neurogene ontsteking.

Een zeer recente studie (1) van de Universiteit van Uppsala (Zweden) bestudeerde tien patiënten met een leeftijd tussen 20 en 75 jaar, getroffen door een unilaterale tenniselleboog en dat gedurende minstens drie maanden. Elke comorbiditeit werd uitgesloten, net als elk reumatisch antecedent, elke infiltratie met corticoïden tijdens de afgelopen drie maanden en iedere vorm van chirurgie van de elleboog. Bij elke deelnemer werden twee onderzoeken met PET-scan uitgevoerd (radioligand GR205171 met carbon 11) ter hoogte van de epicondylus, bilateraal. De eerste gebeurde bij de start van de studie en de tweede na drie maanden kinesitherapie volgens een specifiek protocol van graduele oefeningen. Drie dagen voor ieder onderzoek werd elke anti-inflammatoire behandeling stopgezet. De analgetische behandeling werd 24 uur voor het onderzoek stopgezet.

De resultaten demonstreren een toename van de intensiteit van het signaal aan de betrokken kant, onder de drempel van 2,5 standaarddeviatie, ten aanzien van de gezonde kant. Bij de acht personen die na drie maanden behandeling opnieuw geëvalueerd konden worden, was de pijn bij iedereen beduidend afgenomen. De intensiteit van het signaal daalde echter slechts bij vijf onder hen, bij de drie anderen was er zelfs een toename.

Het was reeds bekend dat de manifestatie van NK1R bij een acute ontsteking hoger ligt, nu is ook aangetoond dat dit ook het geval is bij een chronische ontsteking in het neurogeen stadium. Niettemin blijft na de behandeling de correlatie van het aantal NK1R met de evolutie van de ervaren pijn zeer zwak in deze studie. De resultaten stemmen overeen met voorgaande studies die gebruikmaakten van de NK1R-antagonisten, die geen overtuigend aantal effect aantoonde. Althans niet bij de mens (2).

Ten slotte is het interessant om vast te stellen dat er nog steeds vooruitgang geboekt wordt in het onderzoek naar pijn van perifere oorsprong, met name bij het onderzoek van neurogene aard. Deze studie toont aan dat de PET-scan deel uitmaakt van de apparatuur voor dit onderzoek. Om beter in te spelen op de situatie, is het belangrijk dat verder onderzoek wordt uitgebreid naar de drie onderdelen van een neurogene ontsteking – immuuncellen, weefselcellen en zenuwvezels (vooral van het nociceptieve

type) – en zich ook interesseert voor de andere receptoren en transmitters zoals de analoge peptiden van de substantie P (hemokinine, endokinine, enz.).

Referenties

1. Peterson M, Svärdsudd K, Appel L et al. PET-Scan shows peripherally increased Neurokinin 1 Receptor availability in chronic tennis elbow: visualizing neurogenic inflammation? PLoS ONE 2013;8(10):e75859. doi:10.1371/journal.pone.0075859.
2. Hill R. NK1 (Substance P) receptor antagonists – why are they not analgesic in humans? Trends Pharmacol Sci 2000;21:244-6.

Te ontdekken op neuron.be

Aanslepende coccydynie



Coccydynie is relatief zeldzaam maar vaak invaliderend. Standaardradiografie blijft waardevol om acute fracturen van het staartbeen in het licht te stellen. Het onderzoek is echter veel minder geschikt om de oorzaak van chronische coccydynie te duiden. Hoewel dynamische radiografische opnames van het coccyx nuttige informatie kunnen geven over de beweeglijkheid van het staartbeen, is deze techniek in de praktijk weinig gangbaar. Magnetische Resonantie Beeldvorming (MRI) is een uitstekend alternatief om chronische pijn aan het staartbeen te documenteren.



Cat People is het archetype van de B-films. De film staat nog steeds bekend om de doeltreffendheid van zijn schrikeffect, maar ook voor de rol van de competente doch bedrieglijke en verleidelijke psychiater...

PSYCHIATERS OP HET GROTE SCHERM

CAT PEOPLE

Pierre Oswald

De film

De psychiater heet Louis Judd. Zijn missie: de gedachtegang van de jonge modeontwerpster Irena te begrijpen en te behandelen. Irena, van Servische origine, gelooft nog steeds in de hersenspinsels uit haar kindertijd. Ze vreest te veranderen in een panter die diegene die haar zal kussen en huwen, zal doden. Dit weerhoudt een

Cat People van Jacques Tourneur (VS, 1942). Met Simone Simon, Kent Smith en Tom Conway.



zekere Oliver er echter niet van om voor de charmes van de jonge vrouw te vallen en met haar een relatie aan te gaan, in goede en slechte tijden. Het huwelijk wordt echter niet voltrokken en de ongeduldige echtgenoot reageert: *“We hebben hulp nodig. Deze situatie moet op een intelligente wijze worden aangepakt. We hebben iemand nodig die de oorzaak van jouw geloof kan achterhalen en je kan genezen... Een psychiater!”* Zo wordt dr. Louis Judd aangesteld om de jonge vrouw te behandelen. De camera laat een korte hypnosessie zien. Daaruit besluit Judd dat haar leed het gevolg is van enkele ongelukkige gebeurtenissen in haar kindertijd. Zonder te aarzelen stelt hij haar een kus voor om de vloek te verbreken. Zij weigert hierop in te gaan. Dr. Judd wordt kwaad en beschuldigt het jonge meisje ervan leugens te verkondigen. Gekwetst door de afstandelijke houding van zijn patiënte, doet hij zich voor als een detective met als doel haar te verleiden. Hij zal echter bitter veel spijt krijgen van zijn machtsmisbruik...

Een B-film met een bijzondere betekenis

RKO (*Radio-Keith-Orpheum Pictures*) is het oudste Amerikaanse onafhankelijke

productiehuis en maakte in de jaren '30 de ene B-film na de andere. De RKO-films waren oorspronkelijk bestemd om te worden vertoond in de zalen naast de grote 'kaskrakers', en waren doorgaans kort en goedkoop. Een uitstekende leer-school dus voor aankomende regisseurs zoals Orson Welles die later voor RKO zijn bekende *Citizen Kane* maakte. Ook Jacques Tourneur blinkt uit met zijn fantastische films. *Cat People*, die uitkwam in 1942, is hier het meest bekende voorbeeld van. Met de beperkte middelen die hij voor handen had, is hij erin geslaagd een voelbare spanning te creëren tot aan de beroemde zwembadscène, waarbij de kijker niets ziet, maar toch het ergste vreest. Paul Schrader slaagde er met zijn herwerking met Nastassja Kinski (1982) niet in om diezelfde spanning te creëren.

Een psychiater die zijn kennis gebruikt om misbruik te maken van een patiënte

De psychiater past hypnose toe, eerder op de manier van Breuer dan op de wijze van Erickson. Het verhaal van Irena werd uiteraard geïnspireerd op de behandeling van Anna O., waarbij Breuer er prat op ging zijn patiënte te hebben

genezen door haar onder hypnose traumatische gebeurtenissen uit haar kindertijd te laten vertellen. Dr. Judd is een charismatische figuur die dankzij de bekende catharsismethode na enkele minuten kan doordringen tot in het diepste van het onderbewustzijn. Zonder dat het als dusdanig wordt voorgesteld, lijkt Irena aan histerie te lijden. Daar is dr. Judd in elk geval van overtuigd.

In de volkscultuur van de jaren '30 en '40 is de psychiater zowel een wetenschappelijke als een mystieke figuur. Hij kan zich bijgevolg heel wat veroorloven: in deze film neemt hij zijn beroepsgeheim niet erg ter harte, geeft hij volop advies aan de echtgenoot van Irena terwijl hij schaamteloos zijn patiënte rond zijn vinger tracht te winden. Dr. Judd is verleidelijk en intelligent, maar ook bedrieglijk en hypocriet. Hij maakt gebruik van psychoanalytische snufjes om zijn tijdgenoten beter te kunnen manipuleren.

Cat People is een film van zijn tijd. De plot vertoont elementen van afkerigheid tegenover psychoanalytische innovaties en bevat bovendien ook misogynie en fallocratische scènes.

Referentie
Cat People van Jacques Tourneur (VS, 1942). Met Simone Simon, Kent Smith, Tom Conway.



NATIONAL

February

Soirée PraxisP info-avonden

PraxisP, gebouw Huis Jeanne Devos, Vanderkelenstraat 32, Leuven

Elke eerste woensdag van de maand tussen oktober 2013 en juni 2014 om 19.00u

- 5/02/2014 ADHD Dynamische kinderen en jongeren: Ik stoot me geen twee keer aan dezelfde steen! Of toch? Leven op een emotionele roetsjbaan (Elien Segers, Dagmar Van Liefferinge & Nady Van Broeck)
- 12/03/2014 ADHD Dynamische jongeren: Hoe pak ik het aan in het hoger onderwijs? (Dieter Baeyens & Saskia Van der Oord)

Enseignement de formation continue AMLg 2013-2014

Le vendredi à 20h, Salle des Fêtes du Complexe du Barbou à Liège

Info et programme complet: AMLg (Association royale des Médecins diplômés de l'Université de Liège),

Tél.: 04/223.45.55, Fax.: 04/223.38.22

E-mail: amlgasbl@gmail.com

Web: www.amlg.be

- «Schizophrénie: des voix de Jeanne d'Arc aux neurosciences» (Dr Gabrielle Scantamburlo)
21/02/2014
- «L'enfant victime de maltraitance(s)» (Prof Philippe Boxho)
25/04/2014

INTERNATIONAL

February

American Neuropsychiatric Association 25th Annual Meeting 2014 (ANPA 2014)

15/02/14-19/02/14, Seattle, USA

Info: <http://www.anpaonline.org/2014-annual-meeting>

American College of Psychiatrists Annual Meeting 2014 (ACPSYCH 2014)

19/02/14-23/02/14, San Antonio, USA

Info: <http://www.acpsych.org/>

2nd International Conference on Heart & Brain (ICHB 2014)

27/02/14-01/03/14, Paris, France

Info: www.kenes.com/ichb

March

22nd European Congress of Psychiatry

01/03/14-04/03/14, Munich, Germany,

Info: <http://www.epa-congress.org/>

10th World Congress on Brain Injury

19/03/14-23/03/14, San Francisco, USA

Info: <http://www.internationalbrain.org/congress-page-tenth-world-congress-on-brain-injury/>

30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN)

21/03/14-24/03/14, Berlin, Germany

Info: www.iccn2014.de/

April

8th World Congress for NeuroRehabilitation - WCNR 2014

08/04/14-12/04/14, Istanbul, Turkey

Info: www.wcnr2014.org

66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN)

26/04/14-03/04/14, Philadelphia, USA

Info: www.aan.com/conferences/2014-annual-meeting

May

European Stroke Conference 2014

04/05/14-09/05/14, Nice, France

Info: <http://www.eurostroke.org/>

7th World Congress of the World Institute of Pain (WIP)

07/05/14-10/05/14, Maastricht, The Netherlands

Info: <http://kenes.com/wip2014/>

8th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

08/05/14-11/05/14, Berlin, Germany

Info: <http://www.comtecmed.com/cony/2014/>

19th European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH)

10/05/14-13/05/14, Rome, Italy

Info: <http://www.neurosonology2014.it/index.html>

7th International Epilepsy Colloquium

28/05/14-31/05/14, Marburg, Germany

Info: www.international-epilepsy-colloquium.com

Joint Congress of European Neurology (EFNS-ENS)

31/05/14-01/06/14, Istanbul, Turkey

Info: <http://efns2014.efns.org/>

June

WLNC 2014 - World Live Neurovascular Conference

09/06/14-11/06/14, Buenos Aires, Argentina

Info: www.wlnc.org

29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology

22/06/14-26/06/14, Vancouver, BC, Canada

Info: <http://cinp.org/congress/2014-world-congress-vanco>

Ebixa® 20 mg

memantine

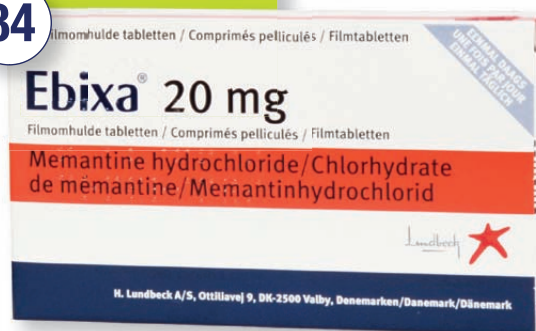
Ebixa®	Publieksprijs	Remgeld	
		Gewoon	Voorkeur
20 mg x 28	86,24€	11,60€	7,70€
20 mg x 84	194,05€	14,50€	9,60€
10 mg x 56	83,15€	11,60€	7,70€
10 mg/g - 50 g	75,23€	11,60€	7,70€

GROTE
verpakking van
84 tabletten
ook beschikbaar

58%
goedkoper*
voor de patiënt

Terugbetaling van
de combinatie
Ebixa® + ChEI
MMSE <15 en ≥10

84



*Voor een verpakking van 84 x 20 mg, is het remgeld voor een gewoon verzekerde voor een dosis van 20 mg
Ebixa® 58% goedkoper dan voor een dosis van 20 mg in de verpakkingen van Ebixa® 28 x 20 mg of 56 x 10 mg

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Ebixa 10 mg – 20 mg filmomhulde tabletten. Ebixa 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke filmomhulde tablet bevat respectievelijk 10 mg of 20 mg memantine hydrochloride, overeenkomend met 8,31 mg of 16,62 mg memantine. Elke pompbeweging geeft 0,5 ml oplossing vrij welke 5 mg memantine hydrochloride bevat wat overeenkomt met 4,16 mg memantine. **FARMACEUTISCHE VORM** Filmomhulde tabletten. Oplossing voor oraal gebruik. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Behandeling van patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft in de diagnose en behandeling van dementie van het Alzheimer-type. De behandeling mag alleen worden gestart indien een verzorger beschikbaar is voor regelmatige controle van de inname van het geneesmiddel door de patiënt. De diagnose moet worden gesteld conform de huidige richtlijnen. De tolerantie voor en de dosering van memantine dient op regelmatige basis opnieuw te worden beoordeeld, bij voorkeur binnen drie maanden na de start van de behandeling. Daarna dient op regelmatige basis het klinische effect van memantine en de tolerantie van de patiënt voor de behandeling opnieuw te worden beoordeeld volgens de huidige klinische richtlijnen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang het therapeutisch voordeel voldoende is en de patiënt de behandeling met memantine verdraagt. Het stopzetten van memantine dient overwogen te worden wanneer het bewijs van een therapeutisch effect niet meer aanwezig is of als de patiënt de behandeling niet verdraagt. Ebixa dient eenmaal daags te worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip. De oplossing en de filmomhulde tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen. De oplossing mag niet rechtstreeks uit de fles in de mond worden gegoten of rechtstreeks door middel van de pomp in de mond worden gepompt, maar moet op een lepel of in een glas water worden gedoseerd door gebruik te maken van de pomp. Volwassenen: Titratie: De maximale dagelijkse dosis is 20 mg per dag. Om het risico op bijwerkingen te verlagen wordt de onderhoudsdosis bereikt door toenemende titratie in stappen van 5 mg per week gedurende de eerste 3 weken, op de volgende wijze: Week 1 (dag 1-7): De patiënt dient 5 mg (overeenkomend met een halve filmomhulde tablet van 10 mg of één pompbeweging (0,5 ml)) per dag in te nemen, gedurende 7 dagen. Week 2 (dag 8-14): De patiënt dient 10 mg (overeenkomend met één filmomhulde tablet van 10 mg of twee pompbewegingen (1 ml)) per dag in te nemen, gedurende 7 dagen. Week 3 (dag 15-21): De patiënt dient 15 mg (overeenkomend met anderhalve filmomhulde tablet van 10 mg of drie pompbewegingen (1,5 ml)) per dag in te nemen, gedurende 7 dagen. Vanaf Week 4: De patiënt dient 20 mg (overeenkomend met twee filmomhulde tabletten van 10 mg, één filmomhulde tablet van 20 mg of vier pompbewegingen (2 ml)) eenmaal per dag in te nemen. Onderhoudsbehandeling: De aanbevolen onderhoudsdosis is 20 mg per dag. Ouderen: Op basis van klinisch onderzoek is de aanbevolen dosis voor patiënten ouder dan 65 jaar 20 mg per dag (eenmaal daags één tablet van 20 mg, twee tabletten van 10 mg of 2 ml oplossing, overeenkomend met vier pompbewegingen), zoals hierboven wordt beschreven. Kinderen en adolescenten: Bij gebrek aan gegevens met Ebixa over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen onder de 18 jaar, wordt het gebruik van Ebixa bij kinderen afgeraden. Nierinsufficiëntie: Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min) is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg (één tablet van 10 mg of 1 ml oplossing, overeenkomend met twee pompbewegingen) per dag te zijn. Indien deze dosering na minstens 7 dagen goed wordt verdragen, kan de dosis volgens het standaard titratieschema worden verhoogd naar 20 mg/dag. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min) dient de dagelijkse dosis 10 mg (één tablet van 10 mg of 1 ml oplossing, overeenkomend met twee pompbewegingen) per dag te zijn. Leverinsufficiëntie: Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en Child-Pugh B) is geen aanpassing van de dosis nodig. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van memantine voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. De toediening van Ebixa is niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **BIJWERKINGEN** In klinisch onderzoek naar lichte tot ernstige dementie, waarbij 1784 patiënten met Ebixa behandeld werden en 1595 met placebo, verschilde de totale incidentie van bijwerkingen met Ebixa niet van die bij de placebobehandeling, en deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig ernstig. De meest voorkomende bijwerkingen die vaker in de Ebixa-groep voorkwamen dan in de placebogroep waren duizeligheid (6,3% versus respectievelijk 5,6%), hoofdpijn (5,2% versus 3,9%), obstipatie (4,6% versus 2,6%), slaperigheid (3,4% versus 2,2%) en hypertensie (4,1% vs 2,8%). Hieronder wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen die zijn waargenomen met Ebixa in klinisch onderzoek en sinds het op de markt brengen. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gegeven in afnemende mate van ernst. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen, volgens de hierna volgende overeenkomst: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 en < 1/10), soms (≥ 1/1000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000) zeer zelden (< 1/10.000) niet bekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens). Infecties en parasitaire aandoeningen: soms: schimmelinfecties. Immuunsysteemaandoeningen: vaak: geneesmiddelenovergevoeligheid. Psychische stoornissen: vaak: slaperigheid. Soms: verwardheid, hallucinaties¹. Niet bekend: psychotische reacties². Zenuwstelselaandoeningen: vaak: duizeligheid, evenwichtsstoornissen. Soms: abnormale loop. Zeer zelden: convulsies. Hartaandoeningen: soms: hartfalen. Bloedvataandoeningen: vaak: hypertensie. Soms: veneuze trombose/trombo-embolie. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: vaak: dyspnoe. Maagdarmsstelselaandoeningen: vaak: obstipatie. Soms: braken. Niet bekend: pancreatitis². Lever- en galaandoeningen: vaak: verhoogde leverfunctietest. Niet bekend: hepatitis. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vaak: hoofdpijn. Soms: vermoeidheid. ¹Hallucinaties zijn vooral waargenomen bij patiënten met een ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer. ²Sporadische gevallen sinds het product op de markt is. De ziekte van Alzheimer is in verband gebracht met depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoord. Sinds het op de markt brengen, zijn deze voorvallen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Ebixa. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** H. Lundbeck A/S. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** 10 mg 56 tabletten: EU/1/02/219/008. 20 mg 28 tabletten: EU/1/02/219/024. 20 mg 84 tabletten: EU/1/02/219/030. 5 mg/pompbeweging, oplossing voor oraal gebruik: EU/1/02/219/005. **AFLEVERING** Op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 05/2012. Gedetailleerde informatie over dit product is verkrijgbaar op de website van de European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.



www.lundbeck.be

Lundbeck



Once-Daily
Ebixa®
memantine

AVONEX[®] PEN[™]



**1 CLICK
1X/WEEK**

Therapietrouw schrijf je met een pen!

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: AVONEX 30 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie, in voor gevulde pen. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke voor gevulde pen voor eenmalig gebruik bevat 30 microgram (6 miljoen IE) interferon bèta-1a in 0,5 ml oplossing. De concentratie is 30 microgram per 0,5 ml. Op basis van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) Internationale Standaard voor Interferon, heeft 30 microgram AVONEX een antivirale activiteit ter grootte van 6 miljoen IE. De activiteit op basis van andere standaarden is onbekend. Hulpstoffen: natriumacetaattrihydraat, ijsazijnzuur, argininehydrochloride, polysorbaat 20, water voor injectie. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie, in voor gevulde pen. Heldere en kleurloze oplossing. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** AVONEX is geïndiceerd voor de behandeling van: - Patiënten waarbij de diagnose relapsing multiple sclerose (MS) is gesteld. Tijdens klinisch onderzoek werd dit gekenmerkt door twee of meer acute exacerbaties (relapses) in de voorafgaande drie jaren zonder aanwijzingen voor continue progressie tussen de exacerbaties in; AVONEX vertraagt de progressie van invaliditeit en verlaagt de frequentie van exacerbaties. - Patiënten die een enkele episode van demyelinisatie met een actief ontstekingsproces hebben doorgemaakt als deze exacerbatie ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroiden te rechtvaardigen, als alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, en als is vastgesteld dat deze patiënten een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van klinisch definitieve MS. AVONEX dient te worden gestaakt bij patiënten bij wie een progressieve vorm van MS ontstaat. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** De aanvang van de behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte. Volwassenen: De aanbevolen dosering voor de behandeling van in exacerbaties verlopende vormen van MS is 30 microgram (oplossing van 0,5 ml), eenmaal per week middels intramusculaire (IM) injectie toegediend. Er is geen additioneel voordeel aangetoond door toediening van een hogere dosis (60 microgram) eenmaal per week. Titratie: Om patiënten te helpen de incidentie en de ernst van griepachtige symptomen te verminderen, kan titratie worden toegepast bij de start van een behandeling. Titratie bij gebruik van de BIOSET of de voor gevulde spuit kan worden verkregen door de therapie te initiëren en de dosis te verhogen met ¼ dosis per week om zo de volledige dosis (30 microgram/week) te bereiken in de vierde week van de behandeling. Een alternatief titratieschema kan worden bereikt door de therapie te starten met ongeveer ½ dosis AVONEX één keer per week voorafgaande aan de verhoging naar een volledige dosis. Om voldoende werkzaamheid te verkrijgen, dient men te komen tot een dosis van 30 microgram eenmaal per week en deze te behouden na de initiële titratieperiode. Wanneer eenmaal de volledige dosis is bereikt, kunnen patiënten beginnen met het gebruik van de AVONEX PEN. Voorafgaand aan de injectie en gedurende een periode van 24 uur na elke injectie, wordt geadviseerd een anti-pyretisch analgeticum te gebruiken om griepachtige symptomen te verminderen die geassocieerd zijn met het gebruik van AVONEX. Deze symptomen zijn meestal aanwezig gedurende de eerste paar maanden van de behandeling. **Pediatrie:** De veiligheid en werkzaamheid van AVONEX bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 16 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan. De veiligheid en werkzaamheid van AVONEX bij kinderen onder de 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Ouderen:** Bij klinische studies zijn te weinig patiënten van 65 jaar en ouder geïnceludeerd om vast te kunnen stellen of deze groep anders op AVONEX reageert dan jongere patiënten. Op basis van de wijze van klaring van de werkzame stof zijn er echter geen theoretische redenen voor dosisaanpassing bij ouderen. Momenteel is het niet bekend hoe lang patiënten behandeld dienen te worden. Patiënten dienen na twee jaar behandeling klinisch te worden geëvalueerd en tot voortzetting van de behandeling dient door de behandelend arts op individuele basis te worden besloten. De behandeling dient te worden gestaakt wanneer de patiënt chronisch progressieve MS ontwikkelt. AVONEX PEN is een voor gevulde pen, bestemd voor eenmalig gebruik, en mag alleen na gepaste training worden gebruikt. De aanbevolen locatie voor intramusculaire injectie met de AVONEX PEN is de bovenste en buitenste dijbeenspier. De injectielocatie moet elke week worden gevarieerd. Voor het toedienen van AVONEX met de AVONEX PEN moeten de instructies in de bijsluiters worden gevolgd. **CONTRA-INDICATIES:** Initiatie van de behandeling tijdens de zwangerschap. Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een natuurlijk of recombinant interferon-β of voor één van de hulpstoffen. Patiënten met een actuele ernstige depressie en/of suïcidale gedachten. **BIJWERKINGEN:** De hoogste incidentie van bijwerkingen die samenhangen met de behandeling met AVONEX is gerelateerd aan griepachtige symptomen. De meest gerapporteerde griepachtige symptomen zijn spierpijn, koorts, koude rillingen, zweten, asthenie, hoofdpijn en misselijkheid. Titratie van AVONEX bij het begin van de behandeling heeft een reductie aangetoond in de ernst en incidentie van griepachtige symptomen. Deze griepachtige symptomen komen vooral bij aanvang van de behandeling voor en nemen bij voortzetting van de behandeling zowel in frequentie als in ernst af. Na injecties kunnen neurologische symptomen van voorbijgaande aard optreden die op MS exacerbaties lijken. Voorbijgaande episodes van hypertonie en/of ernstige spierzwakte die willekeurige bewegingen verhinderen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden. Deze episodes zijn van beperkte duur, in tijd gerelateerd aan de injecties en kunnen na volgende injecties weer optreden. In sommige gevallen gaan deze symptomen gepaard met griepachtige symptomen. De frequentie van bijwerkingen wordt uitgedrukt in patiëntjaren en als volgt geclassificeerd: Zeer vaak (≥ 1/10 patiëntjaren); Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10 patiëntjaren); Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100 patiëntjaren); Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000 patiëntjaren); Zeer zelden (< 1/10.000 patiëntjaren). Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Patiënttijd is de som van de individuele tijdseenheden die de patiënt in de studie is blootgesteld aan AVONEX voordat de bijwerking optrad. Zo kunnen 100 patiëntjaren worden waargenomen bij 100 patiënten die gedurende een jaar werden behandeld of bij 200 patiënten die gedurende een half jaar werden behandeld. Bijwerkingen die in studies zijn vastgesteld (klinische studies en observationele studies, waarbij de follow-up-periode varieert van twee jaar tot zes jaar) en andere bijwerkingen die aan de hand van spontane meldingen uit de markt zijn vastgesteld, waarbij de frequentie onbekend is, worden in de tabel hieronder vermeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. **Onderzoeken:** vaak: verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal neutrofielen, verlaagde hematocrietwaarde, verhoogde kaliumwaarde in bloed, verhoogde ureumstikstofwaarde in bloed; soms: verlaagd aantal trombocyten niet bekend: gewichtsverlies, gewichtstoename, leverfunctietests afwijkend. **Hartaandoeningen:** niet bekend: cardiomyopathie, decompensatio cordis, palpitaties, aritmie, tachycardie. **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** niet bekend: pancytopenie, trombocytopenie. **Zenuwstelselaandoeningen:** zeer vaak: hoofdpijn¹; vaak: spasticiteit, hypo-esthesie; niet bekend: neurologische symptomen, syncope³, hypertonie, duizeligheid, paresthesie, convulsies, migraine. **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** vaak: rhinorrhoea; zelden: dyspnoe. **Maagdarmsstelselaandoeningen:** vaak: braken, diarree, misselijkheid². **Huid- en onderhuidaandoeningen:** vaak: uitslag, verhoogde transpiratie, contusie; soms: alopecia; niet bekend: angioneurotisch oedeem, pruritus, vesiculair uitslag, urticaria, aggraving van psoriasis. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** vaak: spierkramp, nekpijn, myalgie², artralgie, pijn in extremiteit, rugpijn, spierstijfheid, skeletspierstijfheid; niet bekend: systemische lupus erythematosus, spierzwakte, artritis. **Endocriene aandoeningen:** niet bekend: hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** vaak: anorexie. **Infecties en parasitaire aandoeningen:** niet bekend: absces op de injectieplaats¹. **Bloedvataandoeningen:** vaak: blozen; niet bekend: vasodilatatie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** zeer vaak: griepachtige symptomen, pyrexie², koude rillingen², transpireren²; vaak: pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, bloeding uitstorting op de injectieplaats, asthenie², pijn, vermoeidheid², malaise, nachtelijk transpireren; soms: branderig gevoel op de injectieplaats; niet bekend: reactie op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, cellulitis op de injectieplaats¹, necrose op de injectieplaats, bloeding op de injectieplaats, pijn op de borst. **Immuunsysteemaandoeningen:** niet bekend: anafylactische reactie, anafylactische shock, overgevoeligheidsreacties (angiooedeem, dyspneu, urticaria, uitslag, pruritis, lever- en galaandoeningen: niet bekend: leverfalen, hepatitis, auto-immune hepatitis. **Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen:** soms: metrorragie, menorragie. **Psychische stoornissen:** vaak: depressie, insomnie; niet bekend: suïcide, psychose, angst, verwarring, emotionele labiliteit. **Pediatrie:** patiënten: Beperkte gepubliceerde gegevens suggereren dat het veiligheidsprofiel bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 16 jaar die eenmaal per week AVONEX 30 microgram IM krijgen gelijk is aan het veiligheidsprofiel dat bij volwassenen wordt gezien. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** BIOGEN IDEC LIMITED; Innovation House 70 Norden Road; Maidenhead; Berkshire; SL6 4AY; Verenigd Koninkrijk. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/97/033/005; EU/1/97/033/006. **AFLIVERINGSWIJZE:** geneesmiddel op medisch voorschrift. **DA-TUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 07/2012.

¹ Er zijn reacties op de injectieplaats gemeld, zoals pijn, ontsteking en in zeer zeldzame gevallen een absces of cellulitis waarbij mogelijk een operatie noodzakelijk is.

² De frequentie van deze bijwerkingen is aan het begin van de behandeling hoger.

³ Flauwvallen kan optreden na injectie met AVONEX; het betreft gewoonlijk een eenmalig verschijnsel dat over het algemeen optreedt aan het begin van de behandeling en niet terugkeert bij volgende injecties.

biogen idec